



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"Ο ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΠΑΡΑ-
ΓΟΝΤΑ FXI ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΑ-
ΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ"***

υπό

Ευσταθίας Γ. Καραγκιόζη

Νοσηλεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Ντάιος (*Επιβλέπων*),
2. Ελένη Κορομπόκη
3. Νικόλαος Κακαλέτσης

Αναπληρωματικό μέλος:

Δημήτριος Σαγρής

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The emerging role of FXI inhibitors in the prevention of stroke

Περίληψη

Η αντιπηκτική αγωγή διαθέτει πολλές θεραπευτικές ενδείξεις για την πρόληψη και τη θεραπεία φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης. Τα διαθέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα εμποδίζουν τα βασικά βήματα του καταρράκτη της πήξης, αναπόφευκτα όμως επέρχεται το τίμημα της αυξημένης τάσης για αιμορραγία. Οι αιμορραγίες επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών καθώς όχι μόνο μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή τους, αλλά επίσης δεν τους επιτρέπει να παραμένουν στο θεραπευτικό τους πλάνο, με αποτέλεσμα να τους θέτει στον κίνδυνο της θρόμβωσης.

Ο παράγοντας XI (FXI) διερευνάται με σκοπό να αποδειχτεί ότι μπορεί να αποσυνδέσει τη θρόμβωση από την αιμόσταση, δηλαδή να αποσυνδέσει τη φαρμακολογική επίδραση από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιπηκτικής θεραπείας. Τα στοιχεία της έρευνας βασίζονται στη σημαντική συνεισφορά του FXI για τη δημιουργία του θρόμβου, ενώ στην απόκριση της αιμόστασης ο ρόλος του FXI είναι βοηθητικός. Αρκετά μόρια έχουν αναπτυχθεί για την αναστολή του FXI σε διαφορετικά στάδια (δηλαδή, καταστολή της βιοσύνθεσης, αποτροπή ενεργοποίησης ζυμογόνου ή παρεμπόδιση της βιολογικής δράσης της δραστηκής μορφής), συμπεριλαμβανομένων των αντινοσηματικών ολιγονουκλεοτιδίων, μονοκλωνικά αντισώματα, συνθετικών μικρών μορίων, φυσικών πεπτιδίων και απαταμερών.

Οι αναστολείς FXI/XIa έχουν προσφέρει ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές σε πολλές ομάδες ασθενών για αυτή την αναδυόμενη κατηγορία αντιπηκτικών για να κατανοήσουν τον πιθανό ρόλο τους στην κλινική χρήση.

Λέξεις κλειδιά: αντιπηκτικά, αναστολέας FXI, ισχαιμικό εγκεφαλικό, αιμόσταση, θρόμβωση

Abstract

Anticoagulation has many therapeutic indications for the prevention and treatment of venous and arterial thrombosis. Available anticoagulant drugs inhibit key steps of the coagulation cascade, but inevitably come at the cost of an increased tendency to bleed. Bleeding affects patient outcomes not only because it can be life threatening, but also because it prevents patients from staying on their treatment plan, putting them at risk of thrombosis.

Inhibition of Factor XI (FXI) is being investigated to demonstrate that it can decouple thrombosis from hemostasis, that is the pharmacological effect from the adverse effects of anticoagulation therapy. The research evidence is based on the significant contribution of FXI to the formation of the thrombus while in the hemostatic response the role of FXI is auxiliary. Several molecules have been developed to inhibit FXI at different stages (ie, suppressing biosynthesis, preventing zymogen activation, or blocking the biological activity of the active form), including antisense Oligonucleotides, monoclonal Antibodies, Synthetic Small Molecules, natural Peptides, and aptamers.

The FXI/XIa inhibitors have provided encouraging data regarding their safety and efficacy. However, larger clinical trials in many patient groups are needed for this emerging class of anticoagulants to understand their potential role in clinical use.

Key words: anticoagulations, factor XI, ischemic stroke, hemostasis, thrombosis

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη για τη στήριξη και την ενθάρρυνση του επιβλέποντα καθηγητή μου Γεώργιου Ντάιου κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας. Η προσφορά του στο να μοιραστεί τις γνώσεις και την εμπειρία του ήταν καίρια για την επιτυχή ολοκλήρωση της εργασίας μου. Είναι μεγάλη τιμή για μένα να τον έχω ως καθοδηγητή και τον ευχαριστώ θερμά για την υποστήριξή και την ευκαιρία που μου παρείχε να αναπτύξω τις ικανότητές μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, η οποία είναι το σημείο αναφοράς μου, το καταφύγιό μου και η πηγή όλης μου της δύναμης. Τους ευχαριστώ για κάθε γέλιο, κάθε ώρα συζήτησης, κάθε υποστήριξη που μου έχουν προσφέρει και που είναι στο πλευρό μου σε κάθε βήμα της ζωής μου. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστώ τον σύζυγό μου για την υποστήριξη του σε κάθε μου προσπάθεια, για την κατανόηση που μου δείχνει, και για την αγάπη που μοιράζεσαι μαζί μου καθημερινά.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τις φίλες μου Αναστασία Αδάμου, Βιβή Βαλαράκου, Δήμητρα Παπαδημητρίου και Καλλιόπη Περλεπέ, για τον χρόνο που μου αφιέρωσαν και για την ενθάρρυνσή τους. Αποτελούν πραγματικά μια πολύτιμη προέκταση της οικογένειάς μου και ανυπομονώ να μοιραστώ κι άλλες στιγμές επιτυχίας μαζί τους στο μέλλον.

Ευσταθία Καραγκιόζη

Δεκέμβριος 2023

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	I
ABSTRACT	II
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	III
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	1
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ.
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
1 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	5
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	5
1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ	5
1.2.1 Μηχανισμός κατά TOST.....	6
1.2.2 Αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών	8
1.2.3 Καρδιοεμβολικό	9
1.2.4 Κενотоπιώδη έμφρακτα (lacunar)	10
1.2.5 Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης καθορισμένης αιτιολογίας.	11
1.2.6 Εγκεφαλικό επεισόδιο απροσδιόριστης αιτιολογίας	11
ΕΙΚΟΝΕΣ – ΠΙΝΑΚΕΣ.....	ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ.
2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΗΞΗΣ.....	13
2.1 ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ.....	14
2.2 ΘΡΟΜΒΩΣΗ	15
2.3 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΕΕ ΑΠΟ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	16
3 ΦΧΙΑ	19
3.1 ΕΝ ΕΞΕΛΙΞΕΙ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	19
3.1.1 Antisense Oligonucleotides (ASOs).....	20
3.1.2 Monoclonal Antibodies	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
3.1.3 Synthetic Small Molecules.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

3.1.4	<i>Natural Peptides</i>	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
3.1.5	<i>Aptamers</i>	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
	ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ.....	24
3.2	MENDELIAN RANDOMIZATION ΜΕΛΕΤΕΣ	24
3.3	IN VITRO ΜΕΛΕΤΕΣ.....	ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ.
3.4	ΜΕΛΕΤΕΣ DOSE FINDING ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	26
3.4.1	<i>Pacific-AF</i>	26
3.4.2	<i>Pacific-Stroke</i>	27
3.4.3	<i>AXIOMATIC-SSP</i>	28
3.4.4	<i>AZALEA</i>	30
	ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ.
3.5	PHASE III TRIALS	31
3.5.1	<i>Librexia Stroke Study</i>	31
3.5.2	<i>Librexia-AF</i>	32
3.5.3	<i>Oceanic-Stroke</i>	32
3.5.4	<i>Oceanic-AF</i>	33
4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	35
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	37

Εισαγωγή

Ο αναδυόμενος ρόλος του αναστολέα του παράγοντα ΧΙ στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πεδίο έρευνας στον τομέα της ιατρικής και της νευρολογίας. Η κατανόηση της λειτουργίας αυτού του παράγοντα και η ανάπτυξη μεθόδων για την αξιολόγηση του πιθανού ρόλου του στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον ερευνητών και επαγγελματιών της υγείας.

Ο παράγοντας ΧΙ έχει προσελκύσει την προσοχή λόγω του ρόλου του στην αιμόσταση και την αγγειακή λειτουργία. Η παρούσα εργασία επιδιώκει να εξερευνήσει τη συμβολή του αναστολέα του παράγοντα ΧΙ στη μείωση του κινδύνου ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και τις πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές του σε αυτόν τον τομέα.

Μέσα από την ανάλυση αυτής της επιστημονικής έρευνας και των προκλήσεων που παραμένουν ανοικτές, στόχος είναι να φωτιστεί ο δρόμος για την περαιτέρω κατανόηση και αξιοποίηση αυτού του ελπιδοφόρου παράγοντα στην κλινική πράξη.

1 Αγγειακό εγκεφαλικό Επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συμβαίνει όταν η ροή του αίματος στον εγκέφαλο, μειώνεται σημαντικά ή διακόπτεται. Όταν αυτό συμβεί λόγω αιμορραγίας, πρόκειται για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αλλιώς εγκεφαλική αιμορραγία. Όταν όμως οφείλεται σε απόφραξη ενός αγγείου από θρόμβο αίματος ή από άλλη αιτία, το επεισόδιο ονομάζεται ισχαιμικό.(Ntaios & Hart, 2017)

1.1 Επιδημιολογία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την πρώτη αιτία αναπηρίας στους ενήλικες και τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας, παγκοσμίως, με τουλάχιστον 6 εκατομμύρια θανάτους και 13 εκατομμύρια αναπηρίες ετησίως. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό είναι ο πιο συχνός τύπος εγκεφαλικού καθώς αντιπροσωπεύει πάνω από το 85% των περιπτώσεων. (Adams et al., 1993)

Τα περισσότερα περιστατικά εγκεφαλικού σχετίζονται με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία και συμβάλλουν σε πάνω από το 80% των περιπτώσεων. (Dawson et al., 2022) Συνεπώς, απαιτείται σωστή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την έγκαιρη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), των λιπιδίων και της γλυκόζης, και άλλων. Οι δράσεις αυτές συμβάλουν επίσης στη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας τους.(Ma et al., 2023)

1.2 Αιτιολογία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η απόφραξη της σπονδυλικής αρτηρίας και των κλάδων της συμβαίνει συχνά δευτεροπαθώς σε διαχωρισμό ή αθηροσκλήρωση και συνήθως προκαλεί έμφρακτο στην παρεγκεφαλίδα. Ο διαχωρισμός της σπονδυλικής αρτηρίας είναι μια ολοένα και περισσότερο περιγραφόμενη αιτία εγκεφαλικού επεισοδίου στο εγκεφαλικό στέλεχος σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών.(Beletsky et al., 2003) Αρκετοί παράγοντες κινδύνου

σχετίζονται με αυτήν την κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, της ινομυϊκής δυσπλασίας, του τραύματος και του χειρισμού της σπονδυλικής στήλης. Οι αμφοτερόπλευρες περιφερικές σπονδυλικές αποφράξεις προκαλούν χαμηλή ροή στην οπίσθια κυκλοφορία, που οδηγεί σε σταδιακή επιδείνωση, προκαλώντας ισχαιμία στο εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Η θρόμβωση ή η απόφραξη της βασικής αρτηρίας ή των κλάδων αυτής, μπορεί να οδηγήσουν σε ισχαιμία της γέφυρας, του μεσεγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας.(CS Lam 1, 1999) Η απόφραξη μικρής αρτηρίας, η οποία αποτελεί κλάδο της βασικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει κανοτοπιώδες έμφρακτο. Πολλαπλές περιοχές ταυτόχρονα μπορούν να παρουσιάζουν ισχαιμία στην οπίσθια κυκλοφορία.

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το εγκεφαλικό στέλεχος περιλαμβάνουν υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιοπάθεια, υπερχοληστερόλαια, κάπνισμα, θετικό οικογενειακό ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, παχυσαρκία και χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών.(Kameda et al., 2004)

1.2.1 Μηχανισμός κατά TOAST

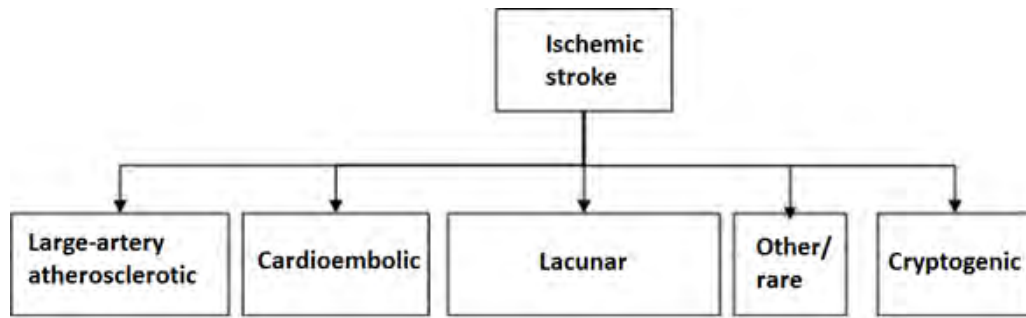
Στο παρελθόν, η ταξινόμηση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου βασίζονταν κυρίως σε παράγοντες κινδύνου, κλινικά χαρακτηριστικά και στα απεικονιστικά ευρήματα αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας.(Weisberg, 1988) Ωστόσο, τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου συχνά αλληλοκαλύπτονταν με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτό να οριστεί κάποιος συγκεκριμένος υπότυπος. (Adams et al., 1993)

Οι Bamford et al αναφέρουν ότι η έκβαση του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σε συνάρτηση με το μέγεθος και την τοποθεσία του εμφράκτου. Πιο συγκεκριμένα τα μεγάλα έμφρακτα, που συνήθως προκύπτουν από την απόφραξη της έσω καρωτίδας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, φαίνεται ότι είχαν τη χειρότερη έκβαση. Οι ίδιοι ερευνητές ταξινόμησαν τα εγκεφαλικά με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, που προέβλεπαν το μέγεθος και τη θέση της ισχαιμικής βλάβης, αλλά δεν ελάμβαναν υπόψιν την αιτιολογία του εγκεφαλικού. Άλλοι ερευνητές έχουν αναφέρει ότι η αιτιολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου επηρεάζει την πρόγνωση.(Bamford et al., 1991) Οι Sacco et al παρατήρησαν πως η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με αθηροσκληρωτικές βλάβες μεγάλων αγγείων από ότι σε ασθενείς χωρίς βλάβες. (Sacco et al., 1991)Επίσης, τα επαναλαμβανόμενα εγκεφαλικά διαπιστώθηκε ότι είναι πιο συχνά σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο που οφείλεται σε θρομβοεμβολή παρά σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο από

άλλες αιτίες. Ακόμη, η θνησιμότητα εντός του πρώτου μήνα μετά από αυτού του είδους τα εγκεφαλικά είναι υψηλότερη από αυτή των ασθενών με εγκεφαλικά επεισόδια άλλης αιτιολογίας. Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται πως ο προσδιορισμός της αιτίας του εγκεφαλικού είναι σημαντικός καθώς επηρεάζει τη διαχείριση του ασθενούς στην οξεία φάση αλλά και καθορίζει την δευτερογενή πρόληψη αυτού.

Η τρέχουσα προσέγγιση για τη φροντίδα του ασθενούς με εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η έναρξη θεραπείας όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Η ενδοφλέβια θρομβόλυση και η ενδαγγειακή θρομβεκτομή αποτελούν δύο διαθέσιμα μέσα που έχουν αποδείξει, ειδικά η δεύτερη, τεράστιο όφελος στην οξεία φάση του επεισοδίου. Βασικός πυλώνας και τον δύο μεθόδων αποτελεί η όσο το δυνατόν ταχύτερη έναρξή τους. Για το λόγο αυτό, σε πολλές περιπτώσεις, η απόφαση για έναρξη θεραπείας λαμβάνεται πριν ολοκληρωθεί η αξιολόγηση για μια πιθανή αιτιολογία. Παρόλα αυτά, η αιτιολογία του ισχαιμικού εγκεφαλικού οφείλει να επιβεβαιωθεί αργότερα όταν τα αποτελέσματα των εξετάσεων αξιολόγησης είναι διαθέσιμα. (Gross et al., 1984)

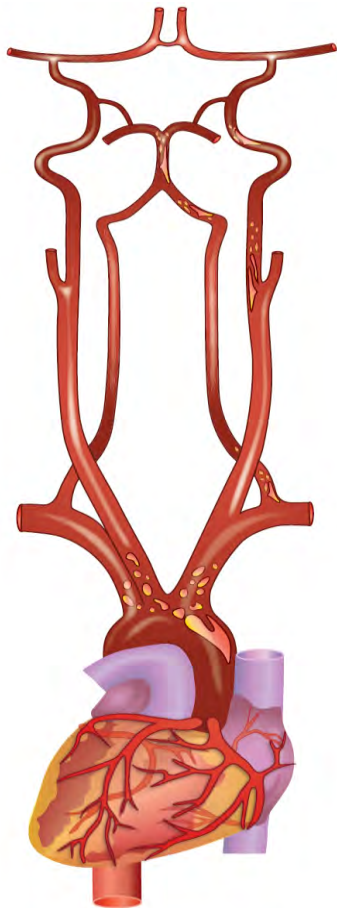
Το σύστημα ταξινόμησης TOAST ταξινομεί τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με την αιτία τους: 1) Εγκεφαλικά λόγω αθηροσκλήρωσης μεγάλων αρτηριών, 2) καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια, 3) κενотоπιώδη έμφρακτα (lacunar), 4) εγκεφαλικά άλλης προσδιορισμένης αιτιολογίας, και 5) εγκεφαλικά επεισόδια απροσδιόριστης αιτιολογίας. Οι διαγνώσεις βασίζονται σε κλινικά χαρακτηριστικά και σε δεδομένα που συλλέγονται από την κλινική εξέταση του ασθενούς αλλά και άλλες εξετάσεις όπως η απεικόνιση του εγκεφάλου (CT/MRI), ο καρδιολογικός έλεγχος του ασθενούς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, holter ρυθμού, ηχοκαρδιογράφημα), η απεικόνιση εξωκράνιων αγγείων και ο εργαστηριακός έλεγχος για προθρομβωτικούς παράγοντες. Ο ιατρός μπορεί αρχικά να αξιολογήσει την κλινική εικόνα του ασθενούς και τα απεικονιστικά του ευρήματα και στη συνέχεια να ολοκληρώσει την αξιολόγηση με τα αποτελέσματα των λοιπών διαγνωστικών εξετάσεων. Ένα σημαντικό μέρος της ταξινόμησης είναι η ικανότητα του ιατρού για να κατηγοριοποιήσει μια συγκεκριμένη διάγνωση υποτύπου ως πιθανή ή δυνατή βάσει του βαθμού βεβαιότητας. Μια πιθανή διάγνωση γίνεται εάν τα κλινικά ευρήματα και η νευροαπεικόνιση υποδηλώνουν ένα συγκεκριμένο υπότυπο. (Adams et al., 1993)



Εικόνα 1: Αιτιολογική ταξινόμηση ισχαιμικών ΑΕΕ κατά TOAST

1.2.2 Αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών

Οι ασθενείς με αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών έχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα με σημαντικού βαθμού στένωση ή απόφραξη της κύριας εγκεφαλικής αρτηρίας ή του κλάδου της, λόγω αθηροσκλήρωσης. Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν φλοιϊκή εγκεφαλική βλάβη η οποία συχνά εμφανίζει σημειολογία όπως η μειωμένη μυϊκή ισχύ και η αφασία, περιλαμβάνει όμως και τη βλάβη στο στέλεχος ή στην παρεγκεφαλίδα.(Adams et al., 1993) Η διαλείπουσα χωλότητα από το ιστορικό του ασθενούς, το προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό (TIA) από την ίδια καρωτίδα ή οι μειωμένες σφίξεις ενισχύουν τη διάγνωση. Οι βλάβες στο φλοιό, την παρεγκεφαλίδα, στο εγκεφαλικό στέλεχος ή στην υποφλοιώδη περιοχή του εγκεφάλου διαμέτρου μεγαλύτερης από 1,5 εκατοστά σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία κατατάσσονται στην κατηγορία των εγκεφαλικών αθηροσκληρωτικής προέλευσης. Εξετάσεις που υποστηρίζουν την αιτιολογία του αθηροσκληρωτικού εγκεφαλικού είναι η απεικόνιση των ενδοκράνιων και εξωκράνιων αγγείων αμφοτερόπλευρα με εύρημα σημαντικού βαθμού στένωσης ή αθηρωματικής πλάκας με ύποπτα απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Από το διαγνωστικό έλεγχο θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα καρδιοεμβολικής αιτιολογίας. Η διάγνωση του αθηροσκληρωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν μπορεί να αποδοθεί εάν από τον έλεγχο των ενδοκράνιων και εξωκράνιων αγγείων αναδεικνύονται μικρού βαθμού στενώσεις ή απουσία στενώσεων.(Adams et al., 1993; Simonsen et al., 2022)



Εικόνα 2: Αθηροσκλήρωση μεγάλων αρτηριών.(Ntaios et al., 2021)

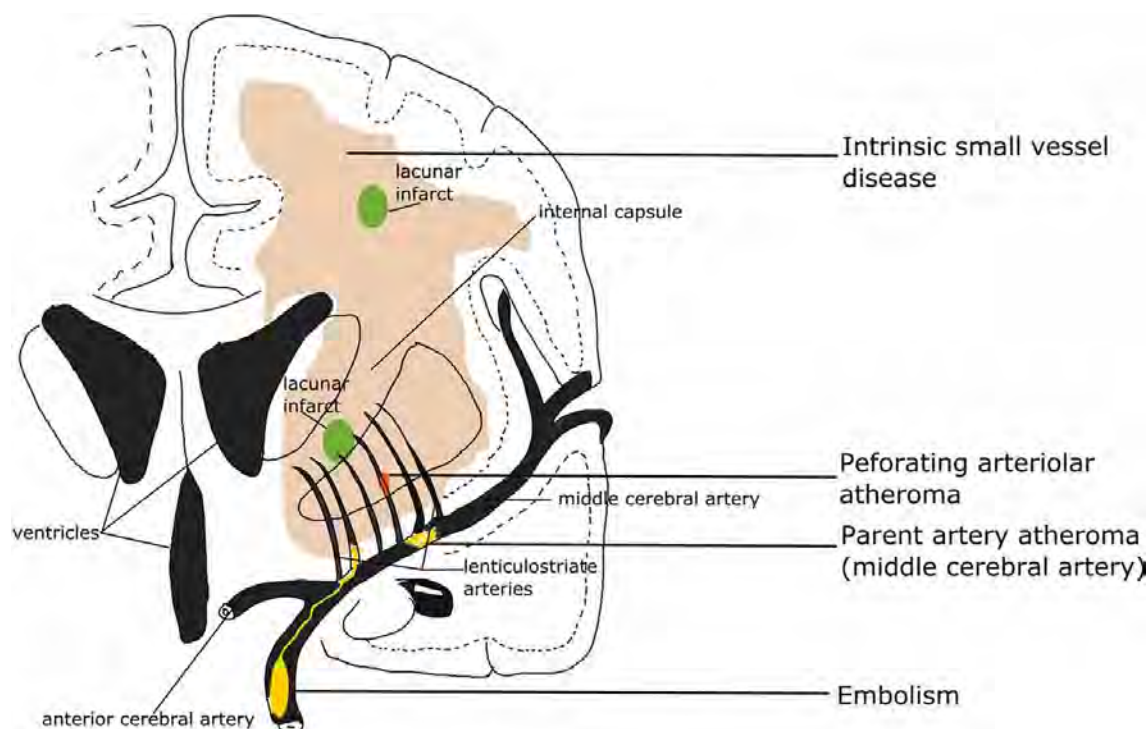
1.2.3 Καρδιοεμβολικό

Τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά οφείλονται σε απόφραξη αρτηρίας από έμβολο το οποίο προήλθε από την καρδιά. Οι καρδιακοί παράγοντες είναι είτε υψηλού είτε μεσαίου κινδύνου με κριτήριο την τάση επίσης για εμβολισμό. Πιο συγκεκριμένα σε μετρίου

βαθμού επικινδυνότητας κατατάσσονται οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κάνει αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας με βιοπροσθετική βαλβίδα, οι ασθενείς που έχουν πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας αλλά και οι ασθενείς που παρουσιάζουν στένωση μιτροειδούς χωρίς να έχουν κολπική μαρμαρυγή. Αντίθετα, μεγάλου βαθμού κίνδυνο φαίνεται να διατρέχουν οι ασθενείς οι οποίοι έχουν κάνει αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας με μηχανική βαλβίδα, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και άλλοι. Για τη διάγνωση του καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού πρέπει να ανευρεθεί τουλάχιστον μία καρδιοεμβολική αιτία. Επίσης τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά των εγκεφαλικών αθηροσκληρωτικής προέλευσης. Επίσης, και σε αυτόν τον υπότυπο, ιστορικό προηγούμενου ισχαιμικού ή παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού, εγκεφαλικό επεισόδιο με περισσότερες από μια εντοπίσεις ή η περιφερική εμβολή ενισχύουν την κλινική διάγνωση του καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού. Θα πρέπει να εξεταστούν πιθανές συνυπάρχουσες αιτίες αθηροσκλήρωσης μεγάλων αγγείων.

1.2.4 Κενοτοπιώδη έμφρακτα (lacunar)

Ασθενείς με lacunar δε θα πρέπει να έχουν φλοιϊκό έμφρακτο. Η κλινική διάγνωση του κενοτοπιώδους εμφράκτου συχνότατα συνοδεύεται από αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδους διαβήτη στο ιστορικό του ασθενούς. Ακόμη, από τον απεικονιστικό έλεγχο του ασθενούς θα πρέπει η βλάβη να έχει διάμετρο μικρότερη από 1,5εκ και να βρίσκεται στο στέλεχος ή στο υποφλοιώδες τμήμα του εγκεφάλου. (Caplan et al., 1983; Sacco et al., 1991)



Εικόνα 3: Κενотоπιώδες έμφρακτο (lacunar)(Shi & Wardlaw, 2016)

1.2.5 Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης καθορισμένης αιτιολογίας.

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με σπάνιες αιτίες εγκεφαλικού, όπως για παράδειγμα οι αιματολογικές διαταραχές, οι υπερπηκτικές καταστάσεις, η αγγειΐτιδα και οι θρομβοφιλίες. Οι ασθενείς αυτής της ομάδας θα πρέπει να έχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού, ανεξάρτητα από το μέγεθος ή την κυρίαρχη τοπογραφία του. Το λιγότερο σύνηθες οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο άλλης καθορισμένης αιτιολογίας, μπορεί να επιβεβαιωθεί έπειτα από εργαστηριακό έλεγχο και αρτηριογραφία. Για την ορθή κατάταξη θα πρέπει να αποκλειστεί η περίπτωση αθηροσκληρωτικού ή καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. (Adams et al., 1993)

1.2.6 Εγκεφαλικό επεισόδιο απροσδιόριστης αιτιολογίας

Σε πολλές περιπτώσεις και παρά τον πλήρη διαγνωστικό έλεγχο που πραγματοποιείται για την εύρεση της πιθανής αιτίας, η αιτία δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βεβαιότητα. Αυτό συμβαίνει όταν δεν υπάρχει καμία πιθανή αιτιολογία που να προκάλεσε το εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν επίσης και τα εγκεφαλικά στα οποία δεν έγινε εκτενής αξιολόγηση για την εύρεση της αιτιολογίας. Ακόμη, περιλαμβάνονται οι ασθενείς οι οποίοι διαθέτουν περισσότερες από μία πιθανές αιτίες για την

πρόκληση του οξέος ισχαιμικού επεισοδίου, με αποτέλεσμα να μην είναι σαφές ποια αιτιολογία το προκάλεσε. Όπως για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με κολπική μαρμαρυγή και στένωση καρωτίδας >50% με απεικόνιση ενός οξέος ισχαιμικού στο σύστοιχο εγκεφαλικό ημισφαίριο φλοιϊκά, δεν είναι ξεκάθαρη η αιτία που προκάλεσε το εγκεφαλικό.(Bamford et al., 1991)

2 Μηχανισμός πήξης

Η πήξη του αίματος είναι ένα σύνθετο φυσιολογικό φαινόμενο που επιτυγχάνει τη σταδιακή μετατροπή του αίματος σε πύγμα, γνωστό ως θρόμβος, με σκοπό τον έλεγχο της αιμορραγίας.

Η διαδικασία της πήξης περιλαμβάνει πολλούς παράγοντες πήξης, τους οποίους καλεί συστηματικά σε δράση ένα πολύπλοκο σύστημα που ενεργοποιείται όταν υπάρχει τραυματισμός κάποιου αγγείου. Η διαδικασία αυτή χωρίζεται συνήθως σε τρεις βασικές φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η συστηματική αγγειοσυστολή κατά την οποία όταν ένα αγγείο τραυματιστεί, υπάρχει μια αρχική συστολή του αγγείου για να περιοριστεί η απώλεια αίματος. Στη συνέχεια τα αιμοπετάλια (platelets) ενεργοποιούνται και σχηματίζουν μια προσωρινή "πλάκα" στην περιοχή του τραυματισμού την πλάκα προθρομβίνης. Αυτό είναι το πρώτο στάδιο της πήξης.

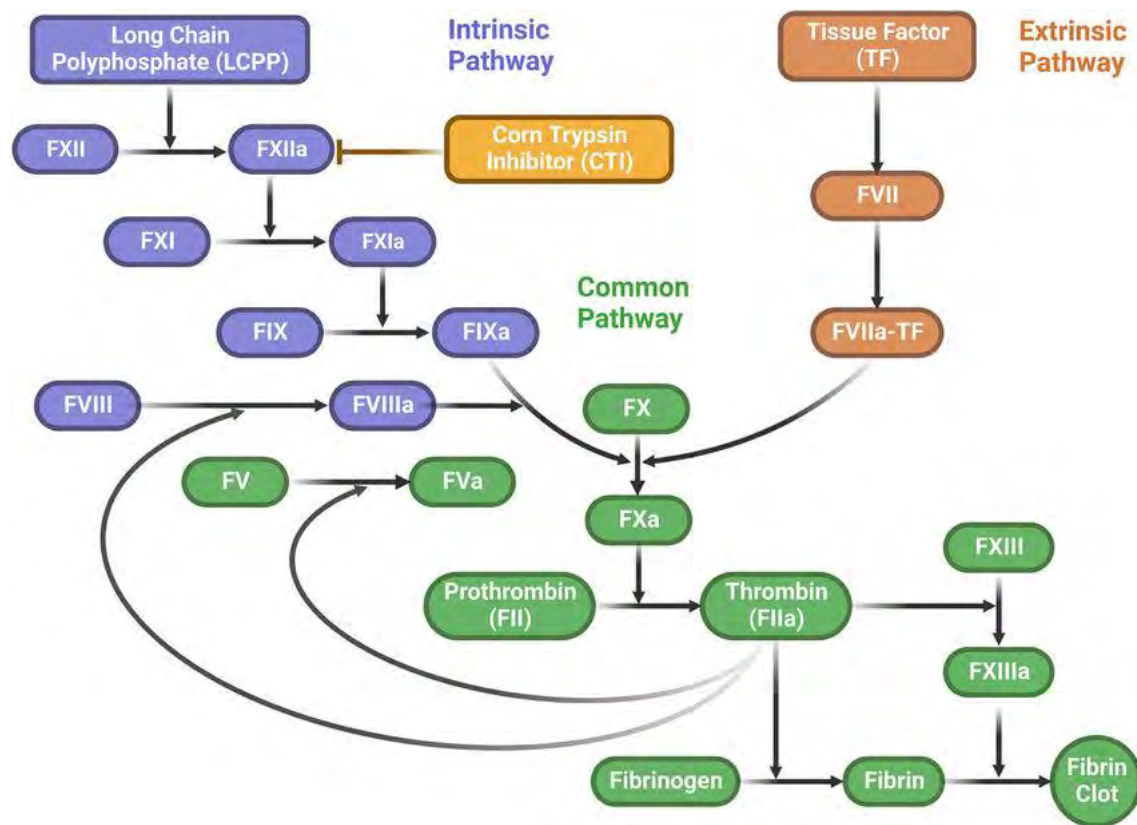
Αρκετοί παράγοντες του πλάσματος (π.χ. παράγοντας θρομβίνης, παράγοντας XIII) ενεργοποιούνται σε μια σύνθετη αλυσίδα αντιδράσεων γνωστή ως Καταρράκτη της Πήξης (Coagulation Cascade). Η τελική αποτελεσματική ουσία αυτού του καταρράκτη είναι η θρομβίνη, που μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη, επιταχύνοντας έτσι τη δημιουργία του τελικού θρόμβου. Υπάρχουν δύο βασικές οδοί στον καταρράκτη της πήξης - η ενδογενής και η εξωγενής οδός. Και οι δύο οδοί οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα X, που στη συνέχεια επιταχύνει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.

Η ενδογενή οδός ενεργοποιείται από παράγοντες που βρίσκονται εντός του οργανισμού, όπως ο παράγοντας XII (και οι παράγοντες XI, IX, και VIII). Το τραύμα σε ένα αιμοφόρο αγγείο ενεργοποιεί τον παράγοντα XII, ο οποίος στη συνέχεια ενεργοποιεί τους παράγοντες XI, IX, και VIII. Ο παράγοντας IX, με τη βοήθεια του παράγοντα VIII και του ιονικού ασβεστίου, μετατρέπεται σε ενεργό παράγοντα IXa. Ο παράγοντας IXa σε συνεργασία με τον παράγοντα Xa οδηγεί στη μετατροπή του παράγοντα X σε Xa.

Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται από εξωτερικούς παράγοντες, κυρίως από τον ιστικό παράγοντα (TF) που βρίσκεται στον ιστό εκτός του αιμοφόρου αγγείου. Αυτό το σύμπλεγμα παραγόντων (TF-VIIa) ενεργοποιεί τον παράγοντα X, μετατρέποντάς τον σε ενεργοποιημένο παράγοντα X (FXa).

Ο παράγοντας Xa, ανεξαρτήτως της οδού προέλευσης, σε συνεργασία με τον παράγοντα V, μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη

που οδηγεί στη σχηματισμό του θρόμβου, που εμποδίζει την αιμορραγία. Και οι δύο οδοί συνεργάζονται για τη διατήρηση της αιμόστασης και της ακεραιότητας του αγγειακού συστήματος.



Εικόνα 4: Καταρράκτης της πήξης (Mao et al., 2023)

2.1 Αιμόσταση

Η αιμόσταση είναι η απόκριση του οργανισμού ώστε να σφραγίσει τη διαρροή του αίματος και να σταματήσει την αιμορραγία, με ελάχιστη διαταραχή της φυσιολογικής του ροής, έπειτα από ένα τραυματισμό του τοιχώματος ενός αιμοφόρου αγγείου. Η διαδικασία της αιμόστασης αρχίζει όταν ο FVII ή η ενεργοποιημένη του μορφή FVIIa στο αίμα, δεσμεύεται στον εξωγενή ιστικό παράγοντα (Tissue Factor-TF) που εκτίθεται στο σημείο του τραυματισμένου αιμοφόρου αγγείου. Το σύμπλεγμα FVIIa:TF ενεργοποιεί τον FX σε FXa, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπει ένα περιορισμένο ποσό προθρομβίνης στο βασικό ένζυμο πήξης τη θρομβίνη. Αυτή η πρώτη μορφή της θρομβίνης ξεκινά το σχηματισμό του ινώδους και, μαζί με τον FXa, παρέχει θετική ανατροφοδότηση για την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών FV και FVIII. Η ποσότητα της θρομβίνης που δημιουργείται στην αιμόσταση αρκεί μόνο για την έναρξη της απάντησης σε τραυματισμό. Εκτός

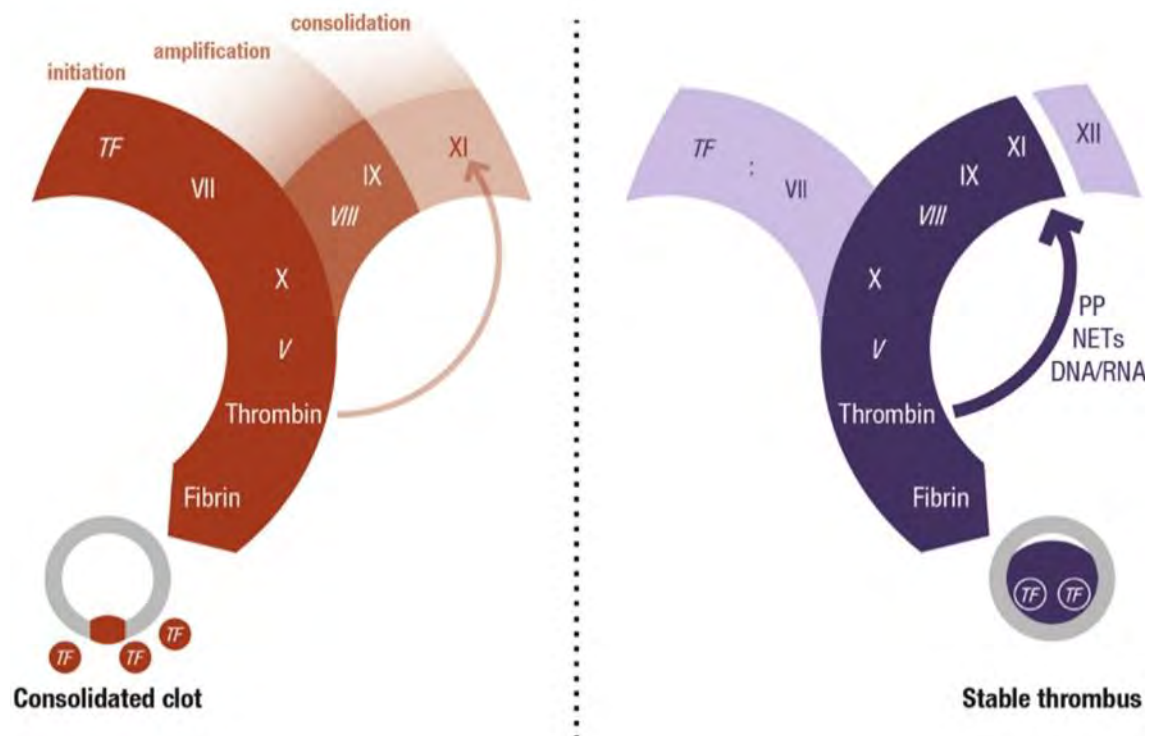
από την ενεργοποίηση του FX, το σύμπλεγμα FVIIa/TF μετατρέπει το FIX σε FIXa . Ο FIXa, μαζί με τον παράγοντα VIIIa, διατηρεί παραγωγή θρομβίνης από ώρες έως ημέρες μετά τον τραυματισμό μέσω της συνεχούς ενεργοποίησης του FX. Η σημαντικότητα αυτής της οδού στην αιμόσταση αντανακλάται από την σοβαρές αιμορραγικές διαταραχές που σχετίζονται με την κληρονομική ανεπάρκεια FVIII ή FIX (αιμοφιλία A και αιμοφιλία B, αντίστοιχα)(Brummel Ziedins et al., 2009).

Ο FXI παίζει σχετικά περιορισμένο ρόλο στην αιμόσταση. Σε ορισμένα άτομα, απαιτείται να αναχαιτιστεί η αιμορραγία ορισμένων τύπων τραυματισμών. Κατά την αιμόσταση, ο FXI μετατρέπεται σε FXIa από τη θρομβίνη, και η διαδικασία εδραιώνει την πήξη μέσω της ενεργοποίησης του FIX. Η αιμορραγία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια του FXI είναι πιο ήπια σε σύγκριση με την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία A ή αιμορροφιλία B, και η αυτόματη αιμορραγία σε μύες ή αρθρώσεις και η απειλητική για τη ζωή ενδοκρανιακή ή γαστρεντερική αιμορραγία που παρατηρείται σε ασθενείς με αιμορροφιλία A ή B δεν είναι χαρακτηριστικά έλλειψης FXI(Bolton-Maggs, 2000) .

2.2 Θρόμβωση

Η θρόμβωση είναι μια παθολογική διαδικασία κατά την οποία δημιουργείται θρόμβος εντός του αυλού του αιμοφόρου αγγείου και εμποδίζει τη ροή του αίματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο σχηματισμός του θρόμβου φαίνεται να προκαλείται από την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα έπειτα από τραυματισμό του αγγειακού ενδοθηλίου (π.χ αθηρωματικές πλάκες) ή εκφράζονται σε λευκοκύτταρα, μικροκυστίδια ή νοσούντα ενδοθηλιακά κύτταρα (Σχήμα 2). Ωστόσο, η ικανότητα του συνδυασμένου FVIIa/TF να μεταδώσει την ανάπτυξη του ενδοαυλικού θρόμβου μπορεί να περιοριστεί, μόλις ο θρόμβος επεκταθεί πέρα από την περιοχή της βλάβης του τοιχώματος.

Τα άτομα με έλλειψη FXI έχουν μειωμένα περιστατικά φλεβικής θρόμβωσης και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, ενώ ασθενείς με υψηλά FXI επίπεδα διαθέτουν περισσότερο από το διπλάσιο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης. Η θρομβίνη φαίνεται να είναι αυτή που ενεργοποιεί τον FXI στη θρόμβωση. Ο FXIIa φαίνεται να συνεισφέρει λιγότερο καθώς οι επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FXII και του κινδύνου για φλεβική θρόμβωση(VTE), ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.



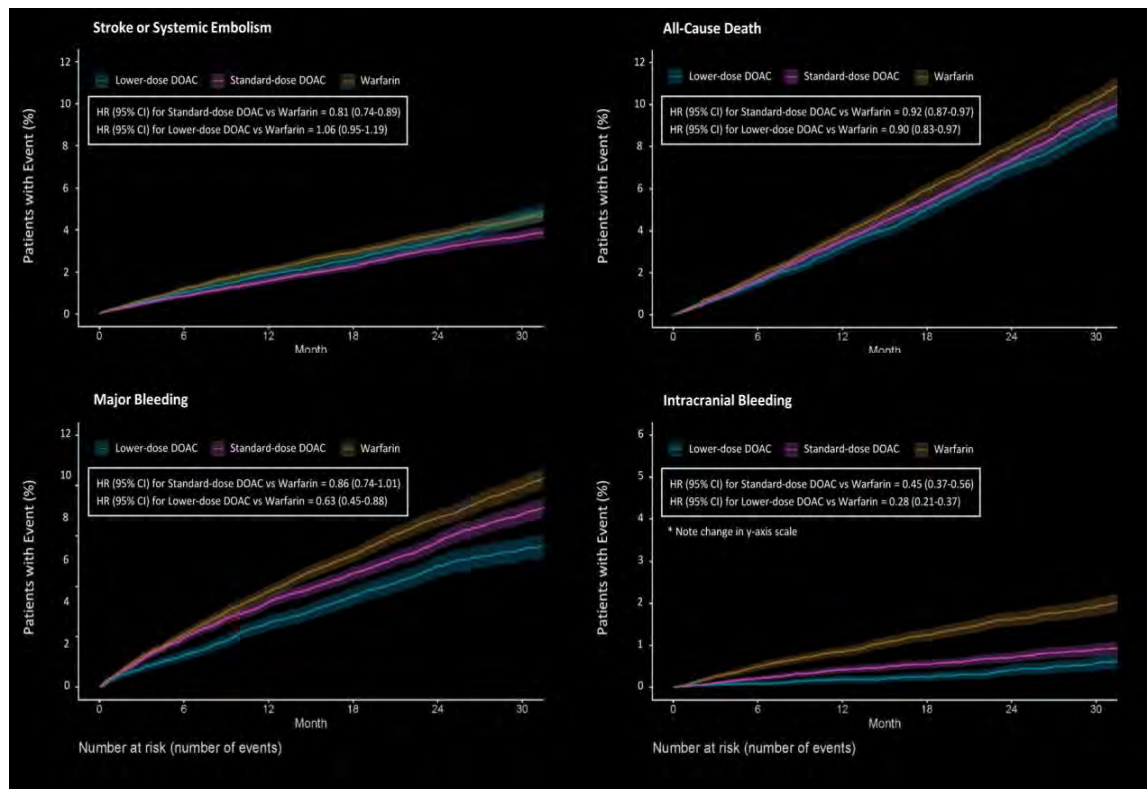
Εικόνα 5: Θρόμβωση και αιμόσταση (Hsu et al., 2021)

2.3 Διαθέσιμες θεραπείες για την πρόληψη ΑΕΕ από κολπική μαρμαρυγή

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί θεμέλιο για τη θεραπεία και την πρόληψη της θρόμβωσης. Το πρώτο διαθέσιμο από του στόματος αντιπηκτικό ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs) όπως η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη. Οι VKAs δρουν αναστέλλοντας τη λειτουργία της βιταμίνης K, η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X. (Ruff et al., 2014). Ωστόσο, οι VKAs αν και αποτελεσματικοί, είναι φάρμακα τα οποία είναι δύσκολα στη διαχείρισή τους, καθώς η δόση δεν είναι ίδια για όλους τους ασθενείς και η φαρμακοκινητική τους επηρεάζεται από τις τροφές και άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς που λαμβάνουν VKA είναι απαραίτητο να ελέγχουν τακτικά το χρόνο προθρομβίνης και να προσαρμόζουν τη δόση τους ανάλογα, ώστε να παραμένουν εντός του θεραπευτικού στόχου International Normalized Ratio- (INR) 2,0-3,0. Είναι σημαντικό να είναι εντός του θεραπευτικού εύρους διότι το χαμηλότερο INR εγκυμονεί κίνδυνο θρόμβωσης, ενώ το υψηλότερο INR αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Παρά την παρακολούθηση του INR οι ασθενείς που λαμβάνουν VKAs συνεχίζουν να διατρέχουν δέκα φορές υψηλότερο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία συγκριτικά με

τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικό. (Wilson et al., 2016; Zapata-Wainberg et al., 2015). Τουλάχιστον τα 2/3 των ασθενών που παρουσιάζουν ενδοκράνια αιμορραγία, ενώ βρίσκονται εντός του θεραπευτικού εύρους του INR, αποδίδεται στους VKAs. (Steiner et al., 2006).



Εικόνα 6: Εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή, θάνατος από όλες τις αιτίες, μείζονα αιμορραγία και συμβάντα ενδοκράνιας αιμορραγίας. (Carnicelli et al., 2022)

Σημαντική φαίνεται να είναι η επίτευξη της αντιπηκτικής δράσης τόσο με τη μείωση των επιπέδων της προθρομβίνης όσο και με τη μείωση των επιπέδων του παράγοντα X. Συνεπώς, οι παρεντερικοί παράγοντες που αναστέλλουν τις ενεργοποιημένες μορφές των πρωτεϊνών, της θρομβίνης (argatroban ή η bivalirudin) ή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (fondaparinaux), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά αντιπηκτικά.

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, είναι διαθέσιμοι οι από του στόματος αναστολείς της θρομβίνης (dabigatran) και του ενεργοποιημένου παράγοντα X (rivaroxaban, apixaban και edoxaban). Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται συλλογικά ως άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs). Μια μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 71.683

ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στις δοκιμές RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE και ENGAGE AF-TIMI 48, με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή έδειξε ότι, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, τα σχήματα υψηλής δόσης DOAC συσχετίστηκαν με 19% μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής και 10% μείωση της θνησιμότητας από άλλη αιτία. Ακόμη, φάνηκε ότι τα DOACs μειώνουν κατά 50% τις ενδοκράνιες αιμορραγίες και τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (Ruff et al., 2014). Τα δεδομένα παρατήρησης μετά την κυκλοφορία αυτών των φαρμάκων είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων δοκιμών για όλα τα DOAC που διατίθενται στο εμπόριο, αποκαλύπτοντας μείωση κατά 40% στη μείζονα αιμορραγία (Camm et al., 2016; Carmo et al., 2016; Huisman et al., 2018; Lee et al., 2018; X. S. Li et al., 2017; Martínez et al., 2018).

Παρά το βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας των DOAC σε σύγκριση με τους VKAs, η χρήση τους εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Ο κίνδυνος της αιμορραγίας όμως, σε πολλές περιπτώσεις συμβάλλει στην υποθεραπεία ορισμένων ασθενών, οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την πλήρη αντιπηκτική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα μια δοκιμή των τελευταίων ετών, που βασίστηκε στο μητρώο των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που εισήχθησαν με εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκάλυψε ότι το 13% των ασθενών είχαν κριθεί ακατάλληλοι για αντιπηκτική αγωγή λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι 42% των ασθενών της καταγραφής, παρά το γεγονός ότι έχρηζαν τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής, δεν ελάμβαναν αντιπηκτικό. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο φόβος για τυχόν αιμορραγία είναι εμπόδιο στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής (Han et al., 2018; Hindricks et al., 2021). Αυτό ενισχύει την ανάγκη για νέα αντιπηκτικά που δεν εμποδίζουν την αιμόσταση. Νέες δημοσιεύσεις δεδομένων κλινικών δοκιμών πρώιμου και μεσαίου σταδίου φαίνεται να δίνουν μια νέα διάσταση στην αντιπηκτική θεραπεία με φάρμακα που αναστέλλουν των FXI και της ενεργοποιημένης του μορφής FXIa), καθώς οι αναστολείς του FXI και FXIa φαίνεται να διαχωρίζουν τη θρόμβωση από την αιμόσταση. (Hsu et al., 2021; Plow et al., 2018)

3 FXI/FXIa αναστολείς

Οι αναστολείς του πηκτικού παράγοντα XI (FXI) περιλαμβάνουν φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα του FXI, αναπαράγοντας τον κλινικό φαινότυπο της ανεπάρκειας FXI και εμποδίζοντας τη δράση του FXI στο μονοπάτι της πήξης. Η αναστολή του FXI θα μπορούσε ίσως να αποσυνδέσει την αιμόσταση από τη θρόμβωση, αντιπροσωπεύοντας έτσι μια ανερχόμενη επιλογή για αντιπηκτική αγωγή, ιδιαίτερα για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας όπου η αναστολή των παραγόντων Χα και Πα από τα νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά μπορεί να είναι επικίνδυνη για την ζωή του ασθενούς. (Salomon et al., 2008)

3.1 Εν εξελίξει φάρμακα

Έχουν προταθεί αρκετές προσεγγίσεις για τους στόχους FXI και FXIa, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιπληροφοριακών, ολιγονουκλεοτιδίων (ASOs), μονοκλωνικών αντισωμάτων, συνθετικών μικρών μορίων, φυσικών πεπτιδίων και απταμερών. Οι αναστολείς FXI σχετίζονται γενικά με ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας στις δόσεις που δοκιμάστηκαν στις δοκιμές φάσης II. Πληροφορίες σχετικά με το μηχανισμό δράσης τους, την οδό χορήγησης, τις δόσεις και το χρόνο ημίσειας ζωής τους δίνονται στον πίνακα 1.

	IONIS-FXIRx	Osocimab	Abelacimab	Xisomab 3G3	Milvexian	Asundexian
Other name(s)	BAY-2306001 ISIS-416858 ISIS-404071	BAY-1213790	MAA868	AB023	BMS-986177 JNJ-70033093	BAY-2433334
Developer	Ionis Pharma	Bayer AG	Anthos Therapeutics	Aronora	Bristol-Myers Squibb	Bayer AG
Class	ASO	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Small molecule	Small molecule
Mechanism of action	Degradation of FXI mRNA	Inhibition of FXIa	Inhibition of FXI and FXIa	Inhibition of FXI activation by factor XIIa	Inhibition of FXIa	Inhibition of FXIa
Route	Subcutaneous	Intravenous	Intravenous, subcutaneous	Intravenous	Oral	Oral
Doses tested in phase 2 human studies	200, 300 mg	0.3, 0.6, 1.2, 1.8 mg/kg	30, 75, 150 mg	0.25, 0.50 mg/kg	25, 50, 100, 200 mg twice daily; 25, 50, 200 mg once daily	20, 50 mg
Time to peak drug concentration	≈6 h	≈1–4 h	≈1 h (intravenously), 7–21 d (subcutaneously)	0.1–0.7 h	≈3 h	≈1–4 h
Time to aPTT prolongation	3–12 wk	≈2 h	1 h–5 d, depending on route	10–30 min	2–4 h	4–8 h
Elimination	Metabolism and renal (limited)	Phagocytic cells and RES	Phagocytic cells and RES	Phagocytic cells and RES	Hepatic (cytochrome P450) and renal (limited)	Metabolism and renal (limited)
Half-life	≈2 wk	30–44 d	20–30 d, depending on administration route	11–121 h	11–18 h	14–21 h
Drug-drug interactions	No	No	No	No	Cytochrome P450 3A4 inhibitors	No
Phase 2 studies	TKA, ESRD	TKA	TKA	ESRD	TKA, stroke	AF, stroke, AMI

Πίνακας 1: Φαρμακολογία των αναστολέων FXI. (Greco et al., 2023)

3.1.1 Ολιγονουκλεοτίδια (ASOs)

Τα ASOs είναι χημικά συντιθέμενα ολιγονουκλεοτίδια, συνήθως μήκους 12 έως 30 βάσεων, σχεδιασμένα να δεσμεύουν συγκεκριμένα mRNAs και να ρυθμίζουν την αποικοδόμησή τους με απέκκριση στα ούρα. (Bennett, 2019; Crooke et al., 2017; Zhang et al., 2010) Η αντιπηκτική τους δράση γίνεται εμφανής μετά από αρκετές εβδομάδες και ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής τους επιτρέπει μειωμένη συχνότητα χορήγησης. Επί του παρόντος, δύο είναι τα κύρια ASO που στοχεύουν τον FXI και είναι υπό δοκιμή, ονομάζονται IONIS-FXIRx (Younis et al., 2012; Yu et al., 2007; Zhang et al., 2010) και fesomersen. (Wang et al., 2019)

Η δοκιμή FXI-ASO TKA, μια συγκριτική, ελεγχόμενη μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ISIS-FXIRx σε ασθενείς με ολική αρθροπλαστική γόνατος), συνέκρινε 2 σκέλη IONIS-FXIRx (200mg & 300mg) με την υποδόρια ενοξαπαρίνη. Έγινε έναρξη του IONIS-FXIRx 36 ημέρες πριν από την χειρουργική επέμβαση και συνεχίστηκε έως και 3 ημέρες μετά το χειρουργείο. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι δύο δόσεις IONIS-FXIRx δεν ήταν κατώτερες από την ενοξαπαρίνη, αλλά και ότι η υψηλότερη δόση των 300 mg υπερτερούσε στη μείωση της συχνότητας μετεγχειρητικής θρομβοφλεβίτιδας. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν λιγότερες αιμορραγίες με το

IONIS-FXIRx 3% και στα 2 σκέλη, έναντι της ενοξαπαρίνης 8%), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.(Büller et al., 2015)

3.1.2 Μονοκλωνικά αντισώματα

Οι θεραπευτικές στρατηγικές με σκοπό τη σύνθεση μονοκλωνικών αντισωμάτων που κατευθύνονται σε συγκεκριμένους στόχους έχουν προκύψει σε αρκετούς τομείς της ιατρικής εδώ και πολλά χρόνια. Ένας από τους παράγοντες που παρεμπόδιζαν προηγουμένως αυτή την προσέγγιση με τα αντιπηκτικά είναι ότι ο μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι αστάθμητος παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία απειλητική για τη ζωή. Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν ο αναστολέας του FXI ή του FXIa προήλθε από την υπόσχεσή τους να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας. Δεδομένα για 4 τέτοιες ανοσοσφαιρίνες (osocimab abelacimab, (Verhamme et al., 2021; Yi et al., 2022) xisomab 3G3,(Lorentz et al., 2019, 2021) (BAY-183186535) έχουν διερευνηθεί σε ανθρώπους και μια άλλη ένωση (REGN9933) βρίσκεται υπό έρευνα (NCT05102136). Σε αντίθεση με τα ASO που εμποδίζουν την ηπατική βιοσύνθεση του FXI, τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται απευθείας με το FXI ή το FXIa, με αποτέλεσμα την ταχύτερη έναρξη της δράσης. Ο μεταβολισμός και η απέκκριση των μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν εμπλέκουν τα νεφρά και το ήπαρ και εξαρτώνται κυρίως από τα φαγοκυτταρικά κύτταρα και το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των μονοκλωνικών αντισωμάτων γενικά διαρκεί αρκετές εβδομάδες.(Foltz et al., 2013)

Στη μελέτη FOXTROT δόθηκε αναστολέας του FXIa για την πρόληψη της θρομβοφλεβίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Πιο συγκεκριμένα δόθηκαν κλιμακούμενες δόσεις osocimab 0,3, 0,6, 1,2 και 1,8 mg/kg σε 60 λεπτά ενδοφλέβιας χορήγησης μία ημέρα μετά την επέμβαση και 0,3 και 1,8 mg/kg σε 60 λεπτά ενδοφλέβιας χορήγησης μία ημέρα πριν την επέμβαση με την ενοξαπαρίνη και την απιξαμπάνη. Οι 3 υψηλότερες δόσεις του μετεγχειρητικού osocimab (0,6, 1,2 και 1,8 mg/kg) δεν ήταν υποδεέστερες της ενοξαπαρίνης στην πρόληψη της θρομβοφλεβίτιδας, ενώ μόνο η υψηλότερη προεγχειρητική δόση (1,8 mg/kg) ήταν ανώτερη. Αντίθετα, κανένα από τα σχήματα του osocimab δεν ήταν ανώτερο από την απιξαμπάνη. Όσο αφορά τις αιμορραγίες, παρατηρήθηκε σε έως και 5% με το osocimab, 6% στο σκέλος της ενοξαπαρίνης και 2% στο σκέλος του apixaban. Βασιζόμενοι στα στοιχεία της ασφάλειας και

της αποτελεσματικότητας φαίνεται να είναι πιο ελπιδοφόρες οι μετεγχειρητικές δόσεις είναι 0,6 mg/kg και 1,2mg/kg για περεταίρω μελλοντική διερεύνηση.(Walsh et al., 2022)

Η δοκιμή ANT-005 TKA είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, τυφλή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του MAA868 ενδοφλεβίως και του Enoxaparin υποδορίως ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Έγινε σύγκριση τριών δόσεων(30, 75, 150 mg) abelacimab, ενδοφλεβίως, μετεγχειρητικά έναντι της ενοξαπαρίνης υποδορίως. Παρόλο που η δοκιμή αρχικά προοριζόταν να τυχαιοποιήσει συνολικά 600 ασθενείς, σταμάτησε πρόωρα το 2019 λόγω της πανδημίας του κορωνοϊού (CO-VID-19). Με τα υπάρχοντα δεδομένα, φάνηκε ότι οι δόσεις των 75 και 150 mg υπερτερούσαν έναντι της ενοξαπαρίνης. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε αύξηση των αιμορραγιών το οποίο δίνει το έναυσμα για περεταίρω διερεύνηση σε μελλοντικές έρευνες φάσης III.(Verhamme et al., 2021)

Μια περιορισμένου αριθμού ασθενών διπλά τυφλή μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση των 2 δόσεων xisomab 3G3 (0.25, 0.50 mg/kg) έναντι εικονικού φαρμάκου, σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε χρόνια αιμοκάθαρση. Το Xisomab 3G3 δεν συσχετίστηκε με διαταραχές της αιμόστασης, ούτε με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακόμη, το xisomab 3G3 μείωσε τη συχνότητα απόφραξης του κυκλώματος αιμοκάθαρσης.(Lorentz et al., 2021)

3.1.3 Συνθετικά μικρά μόρια

Τα λεγόμενα μικρά συνθετικά μόρια είναι χημικές ενώσεις που χαρακτηρίζονται από ένα σχετικά χαμηλό μοριακό βάρος, το οποίο μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τη χημεία της κεντρικής περιοχής (άκυκλη, μονοκυκλική, δικυκλική).(Q. Li & Kang, 2020) Κυκλοποίηση τέτοιων μορίων έχει ως αποτέλεσμα μακροκυκλικά παράγωγα με καλύτερη ισχύ, μεταβολική σταθερότητα, διαπερατότητα μεμβράνης και βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος. (Beale et al., 2021) SHR-2285,(Chen et al., 2022) BMS-962212,(Chen et al., 2022) και EP-7041 (frunexian).(Pollack et al., 2020) Άλλες ενώσεις (ONO-5450598, BMS-986209, BMS-724296, θειικός πενταγαλοϋλογλυκοζίτης(Al-Horani et al., 2013)) βρίσκονται επί του παρόντος σε πολύ πρώιμα στάδια ανάπτυξης.(Al-Horani & Desai, 2014)

Η δοκιμή AXIOMATIC-TKR (Μια μελέτη του JNJ-70033093 [BMS-986177] έναντι της υποδόριας ενοξαπαρίνης σε συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος συνέκρινε 7 σκέλη θεραπείας με milvexian (25, 50, 100, 200

mg δύο φορές ημερησίως, 25, 50, 200mg μία φορά ημερησίως) έναντι της ενοξαπαρίνης. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά όσο αφορά την πρόληψη φλεβικής θρόμβωσης, με επίπτωση 12% στις 10- 14 ημέρες με τη χορήγηση του milvexian δύο φορές ημερησίως, ήταν σημαντικά χαμηλότερη από το προκαθορισμένο σημείο αναφοράς του 30%. Αιμορραγία εμφάνισε το 4% των ασθενών τόσο στο σκέλος του milvexian όσο και στο σκέλος της ενοξαπαρίνης. Η δόση των 100mg του milvexian φαίνεται να είναι υποψήφια για διερεύνηση σε περαιτέρω κλινικές δοκιμές.(Lorentz et al., 2021)

Η φάση 2, διπλά-τυφλή δοκιμή PACIFIC-AMI είναι μια μελέτη η οποία εξετάζει τη δοσολογία και την ασφάλεια του από του στόματος FXIa Inhibitor BAY 2433334 σε ασθενείς που υπέστησαν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Διερευνήθηκαν κλιμακούμενες δόσεις του asundexian 10, 20, και 50 mg μία φορά ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 1601 ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαδερμική στεφανιαία στην παρέμβαση εκ των οποίων το 80% ελέμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη.³² Το asundexian συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενη μείωση της δραστηριότητας FXIa που κυμαίνεται από 65% έως 77% για τη δόση των 10 mg, και από 91% έως 93% για τη δόση των 50 mg. Έπειτα από παρακολούθηση 368 ημερών, το πρωταρχικό αποτέλεσμα ασφάλειας της μείζονος ή μη μείζονος αιμορραγίας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δόσεων που ερευνήθηκαν και ο λόγος κινδύνου για συγκεντρωτικές δόσεις asundexian έναντι εικονικού φαρμάκου ήταν 0,98 (90% CI, 0,71–1,35). Η έκβαση της αποτελεσματικότητας καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή θρόμβωση stent εμφανίστηκε στο 6,8%, 6,0% και 5,5% αντίστοιχα στις κλιμακούμενες δόσεις του asundexian και στο 5,5% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Λόγω των δοσοεξαρτώμενων επιδράσεων του asundexian, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δόση των 50 mg ημερησίως είναι η καλύτερη υποψήφια δόση για περαιτέρω διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές φάσης III με ασθενείς που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.(Greco et al., 2023)

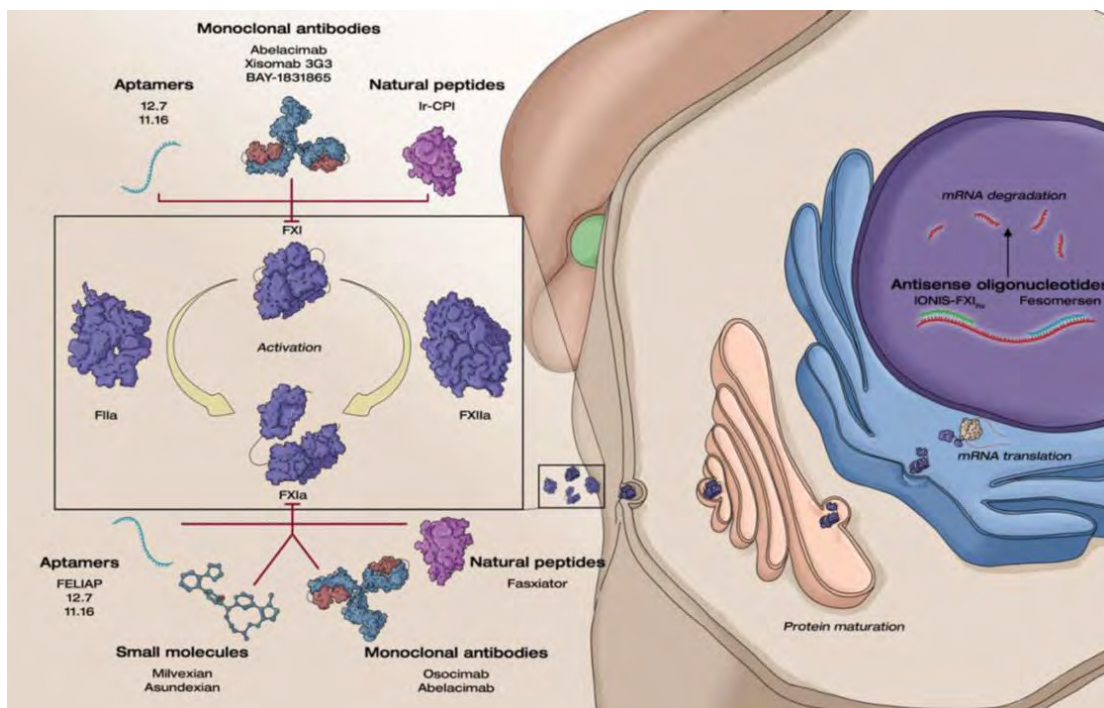
3.1.4 Φυσικά Πεπτίδια

Ixodes ricinus -fase contact inhibitor and fasxiator είναι φυσικά πεπτίδια με περιοχές που αναστέλλουν την ενεργοποίηση του FXI ή του παράγοντα XII. Δοκιμασμένοι ενδοφλεβίως μέχρι στιγμής, αυτοί οι παράγοντες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής, επιτρέποντας την καθημερινή χορήγηση και γρήγορη έναρξη δράσης.(Pireaux et al., 2019) Δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σε ανθρώπους με αυτούς του παράγοντες μέχρι σήμερα.

Άλλοι φυσικοί αναστολείς FXI, συμπεριλαμβανομένων των παραγώγων από νηματώδεις (acaNAP10), νυχτερίδες (Desmolaris) και κρότωνες (Boophilin), έχουν μελετηθεί σε περιορισμένο βαθμό.(Assumpção et al., 2016; D. Li et al., 2010)

3.1.5 Απταμερή

Τα απταμερή είναι μονόκλωνα ολιγονουκλεοτίδια που αναγνωρίζουν πρωτεΐνες-στόχους ή νουκλεϊκά οξέα με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Τα παρεντερικά απταμερή που στοχεύουν FXI ή FXIa ονομάζονται ανασταλτικό απταμερές παράγοντα έντεκα (FELIAP), 12.7 και 11.16. Το FELIAP είναι ένα κορυφαίο απταμερές DNA που αναστέλλει FXIa και η ενεργοποίηση του παράγοντα IX, καθώς και η μεσολαβούμενη από ηπαρίνη αλληλεπίδραση μεταξύ FXIa και αντιθρομβίνης.(Donkor et al., 2017) Δεν έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής μελέτες σε ανθρώπους για απταμερή αναστολέα FXI.(Woodruff et al., 2017)



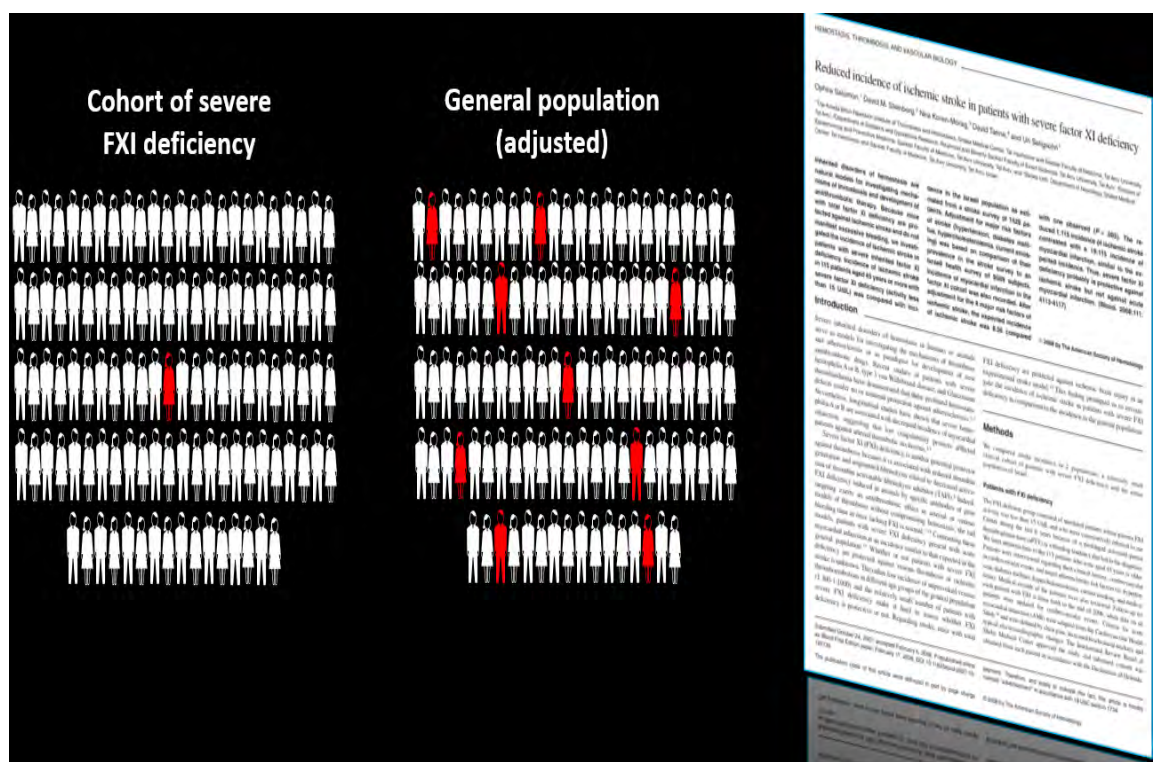
Εικόνα 7: Μηχανισμοί αναστολής FXI/FXIa. (Greco et al., 2023)

3.2 Mendelian randomization μελέτες

Υπάρχουν κάποια φυσικά στοιχεία για να υποστηριχθεί η αναστολή FXI/XIa ως ασφαλής και αποτελεσματική αντιπηκτική στρατηγική. Ασθενείς με γενετικής αιτίας FXI

ανεπάρκεια έχουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά VTE, εγκεφαλικού επεισοδίου (ανεξάρτητα από την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής), και πιθανώς εμφράγματος του μυοκαρδίου από το γενικό πληθυσμό, χωρίς αυξημένα ποσοστά αυθόρμητης αιμορραγίας, αν και ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει αιμορραγία μετά από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα σε ιστούς επιρρεπείς σε ινωδόλυση, της ο στοματικός ή ουρολογικός βλεννογόνας. (Ma et al., 2013; Pollack et al., 2020)

Μια ανάλυση 10.193 ασθενών στο Ισραήλ με ανεπάρκεια FXI διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ανεπάρκεια FXI είχε κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου που ήταν περίπου το μισό από εκείνους χωρίς ανεπάρκεια FXI, και κίνδυνος VTE που ήταν περίπου το ένα τέταρτο αυτού που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα FXI.(D. Li et al., 2010) Αν και οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη είχαν υψηλότερα ποσοστά αναφερόμενων προηγούμενων γαστρεντερικών αιμορραγιών, δεν είχαν υψηλότερη ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Σε προκλινικά μοντέλα ποντικών, και τα δύο FXI, ανεπάρκεια και αναστολή του FXIa έχουν αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερα ποσοστά θρόμβωσης χωρίς υψηλότερα ποσοστά της παρατηρούμενης αιμορραγίας.(Pollack et al., 2020)



Εικόνα 8: Το εγκεφαλικό είναι λιγότερο συχνό σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια FXI (Salomon et al., 2008)

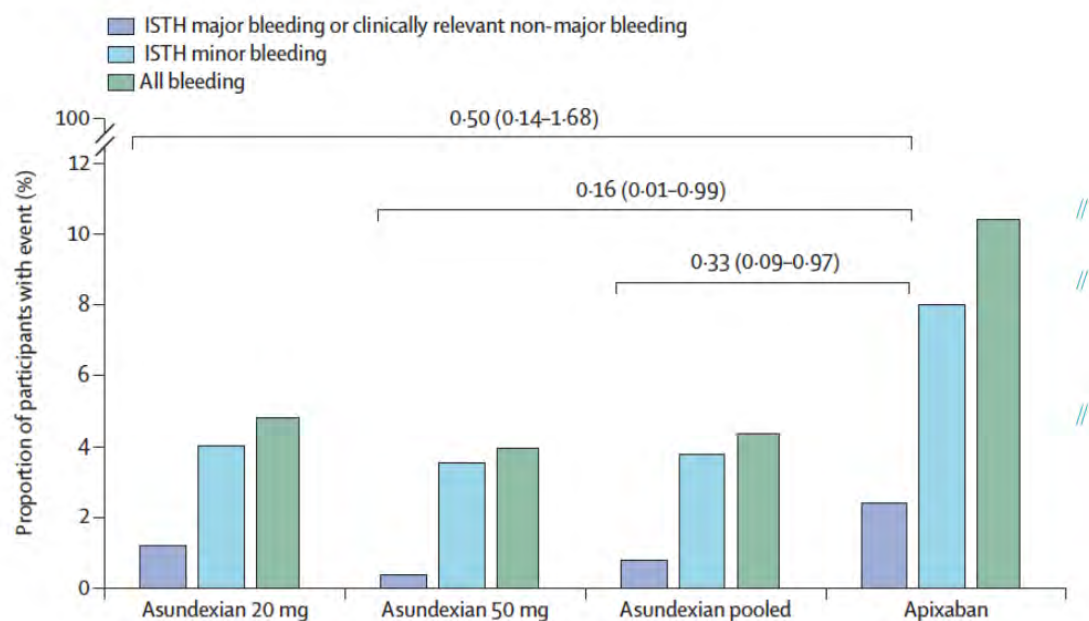
3.3 Μελέτες dose finding και ασφάλειας

3.3.1 Pacific-AF

Η PACIFIC-AF μελετά την ασφάλεια του από του στόματος αναστολέα FXIa BAY2433334 στις δόσεις 20 ή 50mg έναντι του Apixaban, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η PACIFIC-AF έδειξε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας με τον αναστολέα FXI σε σύγκριση με το standard of care, και αυτό το αποτέλεσμα επιτεύχθηκε έναντι της αrixaban, ενός φαρμάκου που προηγουμένως είχε αποδείξει την ασφάλειά του σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, καθώς ο αριθμός των αιμορραγικών συμβάντων ήταν 50% λιγότερος από τον αναμενόμενο.

Primary Safety Outcome (ISTH bleeding classification)

On-treatment analysis, % of patients

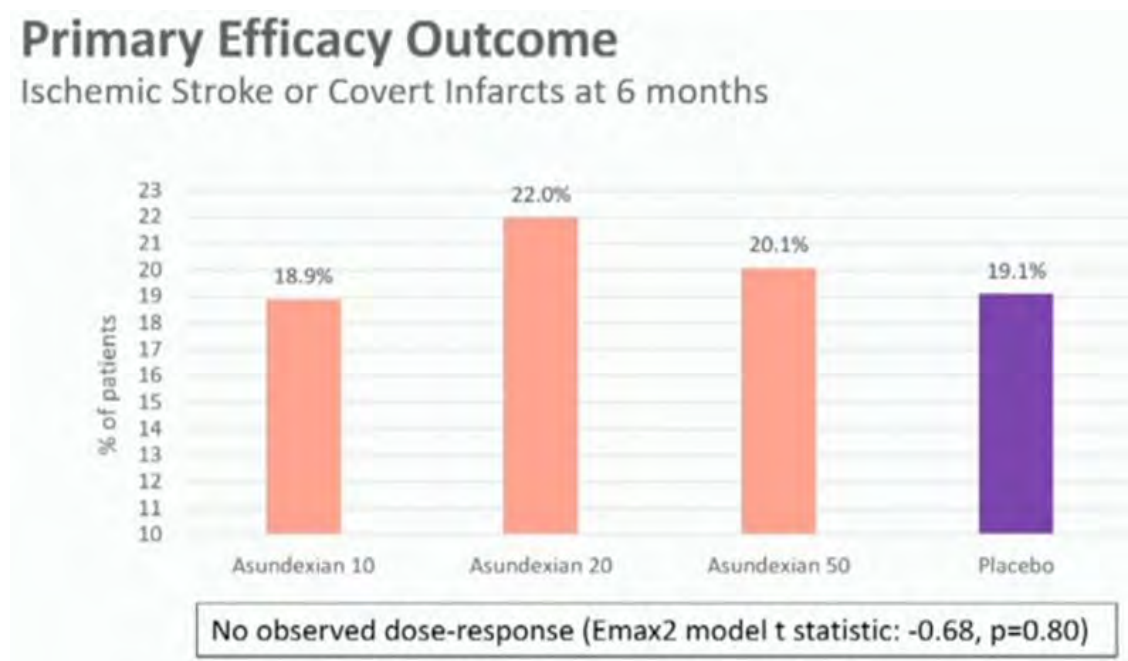


Πίνακας 2: PACIFIC-AF ανάλυση τελικού σημείου πρωτογενούς αποτελεσματικότητας. (Piccini et al., 2022)

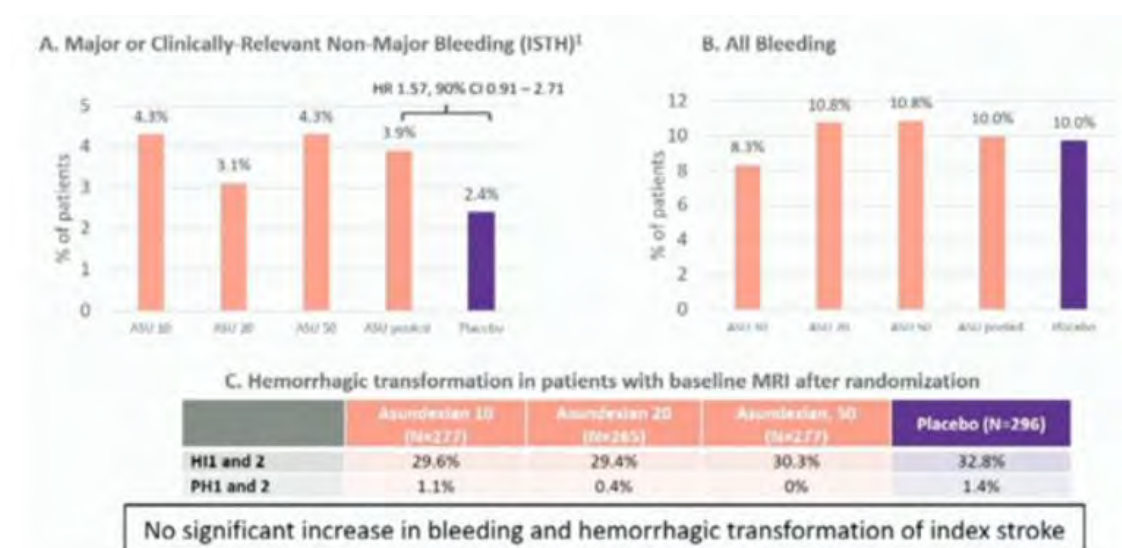
3.3.2 Pacific-Stroke

Πρόκειται για μια διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης 2β. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν εντός 48ώρου, ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικής αιτιολογίας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας 45 ετών και άνω, έλαβαν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία (είτε πριν είτε εντός 72 ωρών από την τυχαιοποίηση). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν από του στόματος asundexian (BAY 2433334) 10 mg, 20 mg ή 50 mg ή εικονικό τηςρμακο επιπλέον της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας που θα ελάμβανε στα πλαίσια κλινικής πρακτικής, και παρακολούθηθηκαν για 26-52 εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν και συγκρίθηκαν μαγνητικές ττηςγραφίες την ημέρα της τυχαιοποίησης και την 26τηςδομάδα ή στη διακοπή της θεραπείας. Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του asundexian (BAY 2433334) 10 mg, 20 mg ή 50 mg ή του εικονικού φαρμάκου.

Στη μελέτη αυτή για την εύρεσης δόσης στους ασθενείς με οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λαμβάνοντας αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, δεν βρέθηκε δόση επίδρασης του asundexian στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας του υποτροπιάζοντος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και των σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα αυτής της μελέτης είναι ότι τα σιωπηλά εγκεφαλικά επεισόδια (τα οποία τις περισσότερες φορές ήταν μικρά και υποφλοιώδη στον πληθυσμό μας) μάλλον δεν ωφελούνται από τη θεραπεία με asundexian. Ωστόσο, σε εκ των υστέρων αναλύσεις, η θεραπεία με asundexian 50 mg ημερησίως μείωσε την κλινική έκβαση επαναλαμβανόμενης συμπτωματικής ισχαιμίας εγκεφαλικό και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, και αυτή η μείωση προφέρονταν μεταξύ των συμμετεχόντων με συνυπάρχοντα αθηροσκληρώση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των ομάδων θεραπείας με asundexian στην πρωτογενή ή δευτερογενή αποτελεσματικότητα της ασφάλειας.(Shoamanesh et al., 2022a)



Πίνακας 3: PACIFIC-STROKE πρωτογενή καταληκτικά σημεία. (Shoamanesh et al., 2022b)



Πίνακας 4: PACIFIC-STROKE αιμορραγικά συμβάντα.(Shoamanesh et al., 2022b)

3.3.3 AXIOMATIC-SSP

Η AXIOMATIC-SSP ήταν μια φάσης II, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή εύρεσης δόσης που σύγκρινε πέντε δόσεις milnexian (25 mg μία φορά την ημέρα, 25 mg δύο φορές την ημέρα,

50 mg δύο φορές την ημέρα, 100 mg δύο φορές την ημέρα ή 200 mg δύο φορές την ημέρα) με εικονικό φάρμακο. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες και ασπιρίνη 100 mg ημερησίως για τις πρώτες 90 ημέρες. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 40 ετών και άνω με μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή TIA υψηλού κινδύνου, εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. (Greco et al., 2023; Sharma et al., 2022)

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα του National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) και δικαίωμα συμμετοχής είχαν όσοι ασθενείς είχαν βαθμολογία ≤ 5 ενώ αργότερα έπειτα από την ανασκόπηση ασφάλειας, η βαθμολογία επεκτάθηκε στο ≤ 7 . Τα παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια έπρεπε να παρουσιάζουν νευρολογική σημειολογία η οποία να παραπέμπει σε οξεία εγκεφαλική βλάβη ή να διαθέτει ABCD2 βαθμολογία ≥ 6 όταν η σημειολογία έχει παρέλθει. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν απεικονιστικά στοιχεία ορατής ενδοκρανιακής ή εξωκρανιακής αθηροσκληρωτικής πλάκας, επασβέστωσης ή θρόμβου οποιουδήποτε βαθμού μια κύρια αρτηρίας ή κλάδο της. Επίσης, όλοι οι ασθενείς της μελέτης αξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα Modified Rankin Scale (mRS) και για να ενταχθούν έπρεπε να συγκεντρώνουν βαθμολογία ≤ 3 .

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συμπτωματικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τις 90 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση ή το νέο σιωπηλό έμφρακτο του εγκεφάλου, που διαπιστώνονται από τη σύγκριση των μαγνητικών τομογραφιών που πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή του ασθενούς στη μελέτη και στην επίσκεψη στις 90 ημέρες. Δευτερεύον τελικό σημείο, αποτελεί η εμφάνιση αιμορραγίας του τύπου 3 και 5, με βάση την κλίμακα αξιολόγησης αιμορραγίας του ακαδημαϊκού συστήματος ταξινόμησης σύμφωνα με το Bleeding Academic Research Consortium (BARC). (Sharma et al., 2022)

Οι 2326 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν ως εξής: στο εικονικό φάρμακο (n=691), milvexian 25 mg μία φορά την ημέρα (n=328), milvexian 25 mg δύο φορές την ημέρα (n=318), milvexian 50 mg (n=328), milvexian 100 mg (n=310), milvexian 200 mg (n=351). Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 71 έτη και 859 (36%) ήταν γυναίκες. Στις 90 ημέρες, οι εκτιμήσεις του ποσοστού των συμμετεχόντων με συμπτωματικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σιωπηλό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 16,8 (90,2% CI 14,5–19,1) για εικονικό φάρμακο, 16,7 (14,8–18,6) για 25 mg milvexian μία φορά την ημέρα, 16,6 (14,8–18,3) για 25 mg δύο φορές την ημέρα, 15,6 (13,9–17,5) για

50 mg δύο φορές την ημέρα, 15,4 (13,4–17,6) για 100 mg δύο φορές την ημέρα και 15,3 (12,8–19· 7) για 200 mg δύο φορές την ημέρα.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των πέντε δόσεων milvexian και του εικονικού φαρμάκου ως προς την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΤΙΑ. Υπήρξαν κάποιες μεγάλες αιμορραγία (BARC τύπου 3), κυρίως γαστρεντερικής προέλευσης, σε δόσεις του milvexian των 50 mg δύο φορές την ημέρα και στις υψηλότερες. Δεν υπήρξε σημαντική αύξηση της ενδοκράνιας αιμορραγίας ή της αιμορραγικής μετατροπής με milvexian έναντι εικονικού φαρμάκου και δεν υπήρξαν θανατηφόρες αιμορραγίες (BARC τύπου 5) στη μελέτη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν μια σειρά από δόσεις milvexian (μεταξύ 25 mg δύο φορές την ημέρα και 100 mg δύο φορές την ημέρα) που θα μπορούσαν να διερευνηθούν περαιτέρω σε νέα δοκιμή φάσης III.(Sharma et al., 2024)

	Placebo (n=625)	25 mg milvexian once daily (n=308)	25 mg milvexian twice daily (n=287)	50 mg milvexian twice daily (n=306)	100 mg milvexian twice daily (n=277)	200 mg milvexian twice daily (n=317)
Participants with composite event*	104 (17%)	50 (16%)	53 (18%)	43 (14%)	41 (15%)	52 (16%)
Symptomatic ischaemic stroke	38 (6%)	15 (5%)	12 (4%)	13 (4%)	11 (4%)	27 (9%)
Covert infarcts	66 (11%)	35 (11%)	41 (14%)	30 (10%)	30 (11%)	25 (8%)
Model-based estimate for composite event (90·2% CI)†	16·8% (14·5 to 19·1)	16·7% (14·8 to 18·6)	16·6% (14·8 to 18·3)	15·6% (13·9 to 17·5)	15·4% (13·4 to 17·6)	15·3% (12·8 to 19·7)
RR (90·2% CI), model-based analysis‡	–	0·99 (0·91 to 1·05)	0·99 (0·87 to 1·11)	0·93 (0·78 to 1·11)	0·92 (0·75 to 1·13)	0·91 (0·72 to 1·26)
Risk difference (90·2% CI) versus placebo, model-based analysis‡	–	–0·1 (–1·7 to 0·8)	–0·2 (–2·4 to 1·6)	–1·2 (–4·0 to 1·7)	–1·4 (–4·6 to 2·0)	–1·5 (–5·1 to 3·9)

Data are n (%) unless otherwise indicated. The primary efficacy endpoint analysis population includes all randomised participants with a day 90 MRI scan. The MCP-MOD analysis assessed three models. The p values for each of the trends, assessed across all doses, were as follows: logistic model, p=0·37; Sigmoidal E_{max} model, p=0·48; exponential model, p=0·58. Significance values controlled for the use of multiple models. Model-based estimates used results-weighted averaging, with weights consistent with relative probability (regardless of significance) of each model. MCP-MOD=Multiple Comparison Procedure-Modelling. RR=relative risk. *Percentages might not equal symptomatic ischaemic stroke plus covert infarcts percentages due to rounding. †Primary analysis of the primary endpoint using MCP-MOD. ‡MCP-MOD dose-response relationship of milvexian (model-averaged).

Πίνακας 5: AXIOMATIC-SSP. Ανάλυση τελικού σημείου πρωτογενούς αποτελεσματικότητας. (Sharma et al., 2024)

3.3.4 AZALEA

Η τυχαιοποιημένη, τυφλή, μελέτη συμβάντων φάσης II AZALEA-TIMI71, μελετά την ασφάλεια και ανεκτικότητα του Abrelacimab έναντι του Rivaroxaban σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο ισχαιμικού καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 1200 ασθενείς, σε δύο υποδόριες μηνιαίες δόσεις abrelacimab (150 ή 90 mg) ή rivaroxaban (20 ή 15 mg μία φορά ημερησίως

σε περίπτωση κάθαρσης κρεατινίνης ≤ 50 mL/min). Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος ήταν άνω των 55 ετών, με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού περυγισμού με ένδειξη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Επίσης, είχαν είτε CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , είτε CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 αλλά ή θα είχαν ανάγκη ταυτόχρονης λήψης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή θα είχαν κάθαρση κρεατινίνης ≤ 50 ml/min έπειτα από υπολογισμό με την κλίμακα Cockcroft-Gault. (Greco et al., 2023)

Στα κύρια τελικά σημεία της μελέτης ανήκουν τα συμβάντα μείζονος ή μη μείζονος αιμορραγίας κατά το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών το οποίο είναι 17 μήνες.

Πρόσφατα η μελέτη διεκόπη πρόωρα από την Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων λόγω της συντριπτικής υπεροχής ως προς τη μείωση της μείζονος και της μη μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που ελάμβαναν abelacimab συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν rivaroxaban.

(<https://www.businesswire.com/news/home/20230918829025/en/Atrial-Fibrillation-Study-with-Abelacimab-Stopped-Early-by-the-Data-Monitoring-Committee-Due-to-an-Overwhelming-Reduction-in-Bleeding-as-Compared-to-a-DOAC-Direct-Oral-Anticoagulant>, 2023)

3.4 Phase III trials

3.4.1 Librexia Stroke Study

Η μελέτη Librexia είναι μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης III, η οποία έχει ως στόχο να αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Milvexian από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου έπειτα από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό ή υψηλού κινδύνου παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Περίπου 15000 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν milvexian 25 mg δύο φορές ημερησίως ή εικονικό φάρμακο με μονή αντιαιμοπεταλιακή(SAPT) ή διπλή αντιαιμοπεταλική(DAPT) αγωγή για συνολική διάρκεια περίπου 41 μήνες ή έως τη συγκέντρωση του προκαθορισμένου αριθμού πρωτογενών συμβάντων.

Στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ανήκει η συλλογή των συμβάντων εγκεφαλικού επεισοδίου που προκλήθηκαν από τη στιγμή της τυχαιοποίησης έως την τελευταία επίσκεψη της μελέτης, τα οποία θα κρίνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Ενώ, τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία εξετάζουν το χρόνο εμφάνισης οποιουδήποτε

καρδιαγγειακού θανάτου (CVD), εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης(DVT) ή πνευμονικής εμβολής(PE) και την ισχαιμία των άκρων.(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034?term=librexia-stroke&intr=Milvexian&rank=1>, 2023)

3.4.2 Librexia-AF

Μια Φάση III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη Μελέτη για την Αξιολόγηση της Αποτελεσματικότητας και της Ασφάλειας του Milvexian, ενός από το στόματος αναστολέα του παράγοντα ΧIIa, έναντι του Arixaban σε συμμετέχοντες με κολπική μαρμαρυγή. Αναμένεται να τυχαιοποιηθούν 15500 ασθενείς παγκοσμίως, εκ των οποίων οι μισοί θα λάβουν από το στόματος milvexian 100 mg, δύο φορές ημερησίως και εικονικό φάρμακο που ταιριάζει με το arixaban, και οι άλλοι μισοί θα λάβουν arixaban 5 mg (ή 2,5 mg εάν έχουν ένδειξη για μειωμένη δόση) και εικονικό φάρμακο που ταιριάζει με το milvexian. Η παρακολούθηση θα έχει διάρκεια περίπου τέσσερα έτη και μετά την τελική επίσκεψη, οι ασθενείς θα έχουν την επιλογή να λάβουν open-label arixaban στην κατάλληλη δόση (5 mg ή 2,5 mg, δύο φορές την ημέρα), για την οποία ο χορηγός παρέχει προμήθεια 30 ημερών.

(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869?term=librexia-af&intr=Milvexian&rank=1>, 2023)

Το πρωτεύον τελικό σημείο το οποίο εξετάζει η μελέτη είναι η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστημικής εμβολής. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία θα ληφθούν υπόψιν οι αιμορραγίες μείζονες και μη, αλλά και οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας.(Greco et al., 2023)

3.4.3 Oceanic-Stroke

Η δοκιμή φάσης III ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο OCEANIC-STROKE. Οι 9300 ασθενείς που αναμένεται να τυχαιοποιηθούν θα πρέπει να έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 72 ωρών. Η παρακολούθηση θα έχει διάρκεια 31 μήνες και οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν είτε asudexian 50mg, είτε εικονικό φάρμακο, με ταυτόχρονη λήψη κλοπιδογρέλης 75mg ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες και ασπιρίνης 100mg ημερησίως. (*A Study to Test*

Asundexian to Prevent a Clot-Related Stroke in Participants After an Acute Ischemic Stroke or High-Risk TIA/Mini-Stroke (Transient Ischemic Attack) (OCEANIC-STROKE), 2023)

Η μελέτη διερευνά αρχικά την αποτελεσματικότητα του asundexian στην πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε ασθενείς που είχαν ένα οξύ μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή υψηλού κινδύνου παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, και σε δεύτερη ανάλυση θα μελετηθεί η ασφάλεια του φαρμάκου αξιολογώντας τις αιμορραγίες που τυχόν προκλήθηκαν, μείζονες και μη.

(Greco et al., 2023; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643573?term=oceanic-af&intr=BAY2433334&rank=1>, 2023)

3.4.4 Oceanic-AF

Η μελέτη Oceanic είναι μια διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με συγκριτικό φάρμακο, διπλά τυφλή, διπλά εικονική μελέτη Φάσης III. Η μελέτη διερευνά την αποτελεσματικότητα και της ασφάλειας του από του στόματος αναστολέα FXIa asundexian στη δόση των 50 mg. Αρχικά, αναμένεται να αποδειχθεί ότι το asundexian είναι ανώτερο ή όχι κατώτερο συγκριτικά με το arixaban, όσο αφορά την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, σε 1000 συμμετέχοντες άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18 ετών και άνω με κολπική μαρμαρυγή σε κίνδυνο για εγκεφαλικό. Οι συμμετέχοντες θα τυχαιοποιηθούν σε 1 από τα 2 σκέλη θεραπείας σε ίση αναλογία για διάρκεια από 9 έως 33 μήνες καθώς πρόκειται για μελέτη συμβάντων(event-driven).

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία τα οποία θα μελετηθούν είναι η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής και η ασφάλεια στην εμφάνιση μείζονας αιμορραγίας. Ενώ, τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλαμβάνουν την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και το θάνατο από εγκεφαλικό επεισόδιο, συστηματική εμβολή ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Περιλαμβάνουν επίσης, την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας, τη μη μείζονα αιμορραγία, τη μικρή αιμορραγία, το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, και τη θανατηφόρα αιμορραγία.(Greco et al., 2023)

Πρόσφατα, η Independent Data Monitoring Committee(IDMC) συνέστησε τη διακοπή της μελέτης OCEANIC-AF λόγω κατώτερης αποτελεσματικότητας του asundexian

έναντι του arixaban. Αναμένεται η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης για να εξαχθούν περισσότερα συμπεράσματα.

(<https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy/>,2023)

4 Συμπεράσματα

Οι FXI/XIa αντιπροσωπεύουν ένα ελκυστικό στόχο για τη δημιουργία μιας μελλοντικά νέας αντιπηκτικής αγωγής, με βάση τη δυνατότητα ανάπτυξης αποτελεσματικών φαρμάκων στην πρόληψη του σχηματισμού παθολογικών θρόμβων αλλά και ικανών να διατηρήσουν τη φυσική ικανότητα του αίματος να δημιουργεί θρόμβο ως απάντηση στην αιμορραγία.

Τα αρχικά δεδομένα από μικρότερες δοκιμές φάσης II έχουν δείξει χαμηλά ποσοστά αιμορραγίας σε ασθενείς που ελάμβαναν FXI σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Άλλες μελέτες συγκρίνουν το FXI ή το FXIa με DOAC για την πρόληψη του εγκεφαλικού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών δεν θα αποδείξουν μόνο την αποτελεσματικότητα του FXI ή την αναστολή FXIa, αλλά θα καθορίσουν εάν αυτή η προσέγγιση μειώνει τον κίνδυνο της θρόμβωσης χωρίς να διαταράσσει σημαντικά την αιμόσταση.

Η μελέτη OCEANIC-AF η οποία πρόσφατα διεκόπη πρόωρα λόγω υπεροχής της απιξαμπάνης δείχνει ότι το Asundexian είναι κατώτερο της απιξαμπάνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Το εάν αυτό είναι class-effect ή αφορά μόνο το Asundexian θα διαπιστωθεί από τα αποτελέσματα της μελέτης Librexia-AF η οποία συνεχίζει κανονικά. Επίσης, σε ασθενείς με πρόσφατο μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, οι μελέτες συνεχίζουν κανονικά. Με την ολοκλήρωση των μελετών αυτών, θα έχουμε μία πλήρη εικόνα για το ρόλο των FXI/FXIa στην πρόληψη τη θρομβοεμβολής.

Βιβλιογραφία

- A Study to Test Asundexian to Prevent a Clot-related Stroke in Participants After an Acute Ischemic Stroke or High-risk TIA/Mini-stroke (Transient Ischemic Attack) (OCEANIC-STROKE).* (2023, December 18). <https://Clinicaltrials.Gov/Study/NCT05686070?Term=oceanic-Stroke&intr=BAY2433334&rank=1>.
- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Al-Horani, R. A., & Desai, U. R. (2014). Designing Allosteric Inhibitors of Factor XIa. Lessons from the Interactions of Sulfated Pentagalloylglucopyranosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(11), 4805–4818. <https://doi.org/10.1021/jm500311e>
- Al-Horani, R. A., Ponnusamy, P., Mehta, A. Y., Gailani, D., & Desai, U. R. (2013). Sulfated Pentagalloylglucoside Is a Potent, Allosteric, and Selective Inhibitor of Factor XIa. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(3), 867–878. <https://doi.org/10.1021/jm301338q>
- Assumpção, T. C., Ma, D., Mizurini, D. M., Kini, R. M., Ribeiro, J. M. C., Kotsyfakis, M., Monteiro, R. Q., & Francischetti, I. M. B. (2016). In Vitro Mode of Action and Anti-thrombotic Activity of Boophilin, a Multifunctional Kunitz Protease Inhibitor from the Midgut of a Tick Vector of Babesiosis, *Rhipicephalus microplus*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), e0004298. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004298>
- Bamford, J., Sandercock, P., Dennis, M., Warlow, C., & Burn, J. (1991). Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, 337(8756), 1521–1526. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93206-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93206-O)
- Beale, D., Dennison, J., Boyce, M., Mazzo, F., Honda, N., Smith, P., & Bruce, M. (2021). ONO-7684 a novel oral FXIa inhibitor: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a first-in-human study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(8), 3177–3189. <https://doi.org/10.1111/bcp.14732>

- Beletsky, V., Nadareishvili, Z., Lynch, J., Shuaib, A., Woolfenden, A., & Norris, J. W. (2003). Cervical Arterial Dissection. *Stroke*, 34(12), 2856–2860. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000098649.39767.BC>
- Bennett, C. F. (2019). Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. *Annual Review of Medicine*, 70(1), 307–321. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-010829>
- Bolton-Maggs. (2000). Factor XI deficiency and its management. *Haemophilia*, 6(s1), 100–109. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00053.x>
- Brummel Ziedins, K. E., Branda, R. F., Butenas, S., & Mann, K. G. (2009). Discordant fibrin formation in hemophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(5), 825–832. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03306.x>
- Camm, A. J., Amarencu, P., Haas, S., Hess, S., Kirchhof, P., Kuhls, S., van Eickels, M., Turpie, A. G. G., & XANTUS Investigators. (2016). XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 37(14), 1145–1153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv466>
- Caplan, L. R., Hier, D. B., & D’Cruz, I. (1983). Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke*, 14(4), 530–536. <https://doi.org/10.1161/01.STR.14.4.530>
- Carmo, J., Moscoso Costa, F., Ferreira, J., & Mendes, M. (2016). Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*, 116(4), 754–763. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0203>
- Carnicelli, A. P., Hong, H., Connolly, S. J., Eikelboom, J., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., Patel, M. R., Wallentin, L., Alexander, J. H., Cecilia Bahit, M., Benz, A. P., Bohula, E. A., Chao, T.-F., Dyal, L., Ezekowitz, M., A.A. Fox, K., Gencer, B., Halperin, J. L., Hijazi, Z., ... Granger, C. B. (2022). Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*, 145(4), 242–255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355>
- Chen, R., Guan, X., Hu, P., Dong, Y., Zhu, Y., Zhang, T., Zou, J., & Zhang, S. (2022). First-In-Human Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and

- Pharmacodynamics of SHR2285, a Small-Molecule Factor XIa Inhibitor in Healthy Subjects. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.821363>
- Crooke, S. T., Baker, B. F., Witztum, J. L., Kwoh, T. J., Pham, N. C., Salgado, N., McEvoy, B. W., Cheng, W., Hughes, S. G., Bhanot, S., & Geary, R. S. (2017). The Effects of 2'- O -Methoxyethyl Containing Antisense Oligonucleotides on Platelets in Human Clinical Trials. *Nucleic Acid Therapeutics*, 27(3), 121–129. <https://doi.org/10.1089/nat.2016.0650>
- CS Lam 1, Y. Y. Y. T. M. S. (1999). Vertebral artery dissection: a treatable cause of ischaemic stroke. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, 5(4), 398–401.
- Donkor, D. A., Bhakta, V., Eltringham-Smith, L. J., Stafford, A. R., Weitz, J. I., & Sheffield, W. P. (2017). Selection and characterization of a DNA aptamer inhibiting coagulation factor XIa. *Scientific Reports*, 7(1), 2102. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02055-x>
- Foltz, I. N., Karow, M., & Wasserman, S. M. (2013). Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation*, 127(22), 2222–2230. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033>
- Greco, A., Laudani, C., Spagnolo, M., Agnello, F., Faro, D. C., Finocchiaro, S., Legnazzi, M., Mauro, M. S., Mazzone, P. M., Occhipinti, G., Rochira, C., Scalia, L., & Capodanno, D. (2023). Pharmacology and Clinical Development of Factor XI Inhibitors. *Circulation*, 147(11), 897–913. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062353>
- Gross, C. R., Kase, C. S., Mohr, J. P., Cunningham, S. C., & Baker, W. E. (1984). Stroke in south Alabama: incidence and diagnostic features--a population based study. *Stroke*, 15(2), 249–255. <https://doi.org/10.1161/01.STR.15.2.249>
- Han, T. S., Fry, C. H., Fluck, D., Affley, B., Gulli, G., Barrett, C., Kakar, P., Patel, T., Sharma, S., & Sharma, P. (2018). Anticoagulation therapy in patients with stroke and atrial fibrillation: a registry-based study of acute stroke care in Surrey, UK. *BMJ Open*, 8(7), e022558. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022558>
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G.,

- Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Hsu, C., Hutt, E., Bloomfield, D. M., Gailani, D., & Weitz, J. I. (2021). Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(6), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.010>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643573?term=oceanic-af&intr=BAY2433334&rank=1>. (2023, December 18). *A Study to Learn How Well the Study Treatment Asundexian Works and How Safe it is Compared to Apixaban to Prevent Stroke or Systemic Embolism in People With Irregular and Often Rapid Heartbeat (Atrial Fibrillation), and at Risk for Stroke (OCEANIC-AF)*. <https://Clinicaltrials.Gov/Study/NCT05643573?Term=oceanic-Af&intr=BAY2433334&rank=1>.
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05702034?term=librexia-stroke&intr=Milvexian&rank=1>. (2023, December 18). *A Study of Milvexian in Participants After an Acute Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack- LIBREXIA-STROKE (LIBREXIA-STROK)*. <https://Clinicaltrials.Gov/Study/NCT05702034?Term=librexia-Stroke&intr=Milvexian&rank=1>.
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05757869?term=librexia-af&intr=Milvexian&rank=1>. (2023, December 18). *A Study of Milvexian Versus Apixaban in Participants With Atrial Fibrillation (LIBREXIA-AF)*. <https://Clinicaltrials.Gov/Study/NCT05757869?Term=librexia-Af&intr=Milvexian&rank=1>.
- <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy/>. (2023, December 18). *OCEANIC-AF study stopped early due to lack of efficacy*. <https://www.bayer.com/media/en-us/oceanic-af-study-stopped-early-due-to-lack-of-efficacy/>.
- <https://www.businesswire.com/news/home/20230918829025/en/Atrial-Fibrillation-Study-with-Abelacimab-Stopped-Early-by-the-Data-Monitoring-Committee-Due->

- to-an-Overwhelming-Reduction-in-Bleeding-as-Compared-to-a-DOAC-Direct-Oral-Anticoagulant. (2023, December 22). *Atrial Fibrillation Study with Abela-cimab Stopped Early by the Data Monitoring Committee Due to an Overwhelming Reduction in Bleeding as Compared to a DOAC (Direct Oral Anticoagulant)*. <https://www.businesswire.com/news/home/20230918829025/en/Atrial-Fibrillation-Study-with-Abelacimab-Stopped-Early-by-the-Data-Monitoring-Committee-Due-to-an-Overwhelming-Reduction-in-Bleeding-as-Compared-to-a-DOAC-Direct-Oral-Anticoagulant>.
- Huisman, M. V, Rothman, K. J., Paquette, M., Teutsch, C., Diener, H.-C., Dubner, S. J., Halperin, J. L., Ma, C. S., Zint, K., Elsaesser, A., Lu, S., Bartels, D. B., Lip, G. Y. H., & GLORIA-AF Investigators. (2018). Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *American Heart Journal*, 198, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.018>
- Kameda, W., Kawanami, T., Kurita, K., Daimon, M., Kayama, T., Hosoya, T., & Kato, T. (2004). Lateral and Medial Medullary Infarction. *Stroke*, 35(3), 694–699. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117570.41153.35>
- Lee, S.-R., Choi, E.-K., Han, K.-D., Jung, J.-H., Oh, S., & Lip, G. Y. H. (2018). Edoxaban in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(8), 838–853. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.066>
- Li, D., He, Q., Kang, T., Yin, H., Jin, X., Li, H., Gan, W., Yang, C., Hu, J., Wu, Y., & Peng, L. (2010). Identification of an anticoagulant peptide that inhibits both fXIa and fVIIa/tissue factor from the blood-feeding nematode *Ancylostoma caninum*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 392(2), 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.177>
- Li, Q., & Kang, C. (2020). Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5262. <https://doi.org/10.3390/ijms21155262>
- Li, X. S., Deitelzweig, S., Keshishian, A., Hamilton, M., Horblyuk, R., Gupta, K., Luo, X., Mardekian, J., Friend, K., Nadkarni, A., Pan, X., & Lip, G. Y. H. (2017). Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940

- patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(6), 1072–1082.
<https://doi.org/10.1160/TH17-01-0068>
- Lorentz, C. U., Tucker, E. I., Verbout, N. G., Shatzel, J. J., Olson, S. R., Markway, B. D., Wallisch, M., Ralle, M., Hinds, M. T., McCarty, O. J. T., Gailani, D., Weitz, J. I., & Gruber, A. (2021). The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood*, 138(22), 2173–2184.
<https://doi.org/10.1182/blood.2021011725>
- Lorentz, C. U., Verbout, N. G., Wallisch, M., Hagen, M. W., Shatzel, J. J., Olson, S. R., Puy, C., Hinds, M. T., McCarty, O. J. T., Gailani, D., Gruber, A., & Tucker, E. I. (2019). Contact Activation Inhibitor and Factor XI Antibody, AB023, Produces Safe, Dose-Dependent Anticoagulation in a Phase 1 First-In-Human Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(4), 799–809.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312328>
- Ma, D., Mizurini, D. M., Assumpção, T. C. F., Li, Y., Qi, Y., Kotsyfakis, M., Ribeiro, J. M. C., Monteiro, R. Q., & Francischetti, I. M. B. (2013). Desmolaris, a novel factor XIa anticoagulant from the salivary gland of the vampire bat (*Desmodus rotundus*) inhibits inflammation and thrombosis in vivo. *Blood*, 122(25), 4094–4106.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-517474>
- Mao, Y., Tan, M., Kohs, T. C. L., Sylman, J. L., Ngo, A. T. P., Puy, C., McCarty, O. J. T., & Walker, T. W. (2023). Transient particle tracking microrheology of plasma coagulation via the intrinsic pathway. *Applied Rheology*, 33(1).
<https://doi.org/10.1515/arh-2022-0129>
- Martínez, C. A. A., Lanás, F., Radaideh, G., Kharabsheh, S. M., Lambelet, M., Viaud, M. A. L., Ziadeh, N. S., Turpie, A. G. G., & XANTUS Investigators. (2018). XANTUS-EL: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *The Egyptian Heart Journal : (EHJ) : Official Bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 70(4), 307–313.
<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.09.002>
- Ntaios, G., Wintermark, M., & Michel, P. (2021). Supracardiac atherosclerosis in embolic stroke of undetermined source: the underestimated source. *European Heart Journal*, 42(18), 1789–1796. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa218>

- Piccini, J. P., Caso, V., Connolly, S. J., Fox, K. A. A., Oldgren, J., Jones, W. S., Gorog, D. A., Durdil, V., Viethen, T., Neumann, C., Mundl, H., Patel, M. R., Auer, J., Hubauer, M., Pandzic, S., Preishuber, E., Primus-Grabscheit, C., Reitgruber, D., Schmalzer, F., ... Child, N. (2022). Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*, 399(10333), 1383–1390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00456-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00456-1)
- Pireaux, V., Tassignon, J., Demoulin, S., Derochette, S., Borenstein, N., Ente, A., Fiette, L., Douxflis, J., Lancellotti, P., Guyaux, M., & Godfroid, E. (2019). Anticoagulation With an Inhibitor of Factors XIa and XIIa During Cardiopulmonary Bypass. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(17), 2178–2189. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1028>
- Plow, E. F., Wang, Y., & Simon, D. I. (2018). The search for new antithrombotic mechanisms and therapies that may spare hemostasis. *Blood*, 131(17), 1899–1902. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-784074>
- Pollack, C. V., Kurz, M. A., & Hayward, N. J. (2020). EP-7041, a Factor XIa Inhibitor as a Potential Antithrombotic Strategy in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Brief Report. *Critical Care Explorations*, 2(9), e0196. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000196>
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Sacco, S. E., Whisnant, J. P., Broderick, J. P., Phillips, S. J., & O’Fallon, W. M. (1991). Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke*, 22(10), 1236–1241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.10.1236>
- Salomon, O., Steinberg, D. M., Koren-Morag, N., Tanne, D., & Seligsohn, U. (2008). Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood*, 111(8), 4113–4117. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-120139>
- Sharma, M., Molina, C. A., Toyoda, K., Bereczki, D., Bangdiwala, S. I., Kasner, S. E., Lutsep, H. L., Tsivgoulis, G., Ntaios, G., Czlonkowska, A., Shuaib, A., Amarenco,

- P., Endres, M., Yoon, B.-W., Tanne, D., Toni, D., Yperzeele, L., von Weitzel-Mudersbach, P., Sampaio Silva, G., ... Hankey, G. J. (2024). 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. *The Lancet Neurology*, 23(1), 46–59. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00403-9)
- Sharma, M., Molina, C. A., Toyoda, K., Berezcki, D., Kasner, S. E., Lutsep, H. L., Tzivgoulis, G., Ntaios, G., Czlonkowska, A., Shuaib, A., Amarenco, P., Endres, M., Diener, H. C., Gailani, D., Kahl, A., Donovan, M., Perera, V., Li, D., & Hankey, G. J. (2022). Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 31(10), 106742. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106742>
- Shi, Y., & Wardlaw, J. M. (2016). Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *BMJ*, 1(3), 83–92. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035>
- Shoamanesh, A., Mundl, H., Smith, E. E., Masjuan, J., Milanov, I., Hirano, T., Agafina, A., Campbell, B., Caso, V., Mas, J.-L., Dong, Q., Turcani, P., Christensen, H., Ferro, J. M., Veltkamp, R., Mikulik, R., De Marchis, G. M., Robinson, T., Lemmens, R., ... Hart, R. G. (2022a). Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*, 400(10357), 997–1007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4)
- Shoamanesh, A., Mundl, H., Smith, E. E., Masjuan, J., Milanov, I., Hirano, T., Agafina, A., Campbell, B., Caso, V., Mas, J.-L., Dong, Q., Turcani, P., Christensen, H., Ferro, J. M., Veltkamp, R., Mikulik, R., De Marchis, G. M., Robinson, T., Lemmens, R., ... Hart, R. G. (2022b). Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*, 400(10357), 997–1007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4)
- Simonsen, S. A., West, A. S., Heiberg, A. V., Wolfram, F., Jennum, P. J., & Iversen, H. K. (2022). Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine

- in Ischemic Stroke? *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 496.
<https://doi.org/10.3390/jpm12030496>
- Steiner, T., Rosand, J., & Diringer, M. (2006). Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*, 37(1), 256–262. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8>
- Verhamme, P., Yi, B. A., Segers, A., Salter, J., Bloomfield, D., Büller, H. R., Raskob, G. E., & Weitz, J. I. (2021). Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 385(7), 609–617.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105872>
- Walsh, M., Bethune, C., Smyth, A., Tyrwhitt, J., Jung, S. W., Yu, R. Z., Wang, Y., Geary, R. S., Weitz, J., & Bhanot, S. (2022). Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXIRx in Patients With ESRD. *Kidney International Reports*, 7(2), 200–209. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.011>
- Wang, Y., Yu, R. Z., Henry, S., & Geary, R. S. (2019). Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology Considerations of GalNAc₃-Conjugated Antisense Oligonucleotides. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(6), 475–485.
<https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1621838>
- Weisberg, L. A. (1988). Diagnostic classification of stroke, especially Lacunes. *Stroke*, 19(9), 1071–1073. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.9.1071>
- Wilson, D., Charidimou, A., Shakeshaft, C., Ambler, G., White, M., Cohen, H., Yousry, T., Al-Shahi Salman, R., Lip, G. Y. H., Brown, M. M., Jäger, H. R., Werring, D. J., & CROMIS-2 collaborators. (2016). Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*, 86(4), 360–366.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002310>
- Woodruff, R. S., Ivanov, I., Verhamme, I. M., Sun, M.-F., Gailani, D., & Sullenger, B. A. (2017). Generation and characterization of aptamers targeting factor XIa. *Thrombosis Research*, 156, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.06.015>
- Yi, B. A., Freedholm, D., Widener, N., Wang, X., Simard, E., Cullen, C., Al-Saady, N. M., Lepor, N. E., Coulter, S., Lovern, M., & Bloomfield, D. (2022). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abrelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(2), 307–315.
<https://doi.org/10.1111/jth.15577>

- Younis, H. S., Crosby, J., Huh, J.-I., Lee, H. S., Rime, S., Monia, B., & Henry, S. P. (2012). Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys. *Blood*, *119*(10), 2401–2408. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-387134>
- Yu, R. Z., Kim, T.-W., Hong, A., Watanabe, T. A., Gaus, H. J., & Geary, R. S. (2007). Cross-Species Pharmacokinetic Comparison from Mouse to Man of a Second-Generation Antisense Oligonucleotide, ISIS 301012, Targeting Human Apolipoprotein B-100. *Drug Metabolism and Disposition*, *35*(3), 460–468. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.012401>
- Zapata-Wainberg, G., Ximénez-Carrillo Rico, Á., Benavente Fernández, L., Masjuan Vallejo, J., Gállego Culleré, J., Freijó Guerrero, M. D. M., Egido, J., Gómez Sánchez, J. C., Martínez Domeño, A., Purroy García, F., Vives Pastor, B., Blanco González, M., Vivancos, J., & representing the research team of the TAC Registry study. (2015). Epidemiology of Intracranial Haemorrhages Associated with Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Spain: TAC Registry. *Interventional Neurology*, *4*(1–2), 52–58. <https://doi.org/10.1159/000437150>
- Zhang, H., Löwenberg, E. C., Crosby, J. R., MacLeod, A. R., Zhao, C., Gao, D., Black, C., Revenko, A. S., Meijers, J. C. M., Strokes, E. S., Levi, M., & Monia, B. P. (2010). Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood*, *116*(22), 4684–4692. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-277798>