



Milvexian – inhibítor faktoru XIa – sľubná možnosť v prevencii venózneho a arteriálneho tromboembolizmu

Autori:



doc. MUDr. **Juraj Maďarič**, PhD., MPH.
Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Milvexian môže byť použitý v prevencii venóznej trombózy s minimom vedľajších účinkov

Tento mesiac bola na kongrese American Heart Association prezentovaná v sekcii late-breaking science session (13.-15. November 2021, Boston, USA) a súčasne publikovaná v *New England Journal of Medicine* štúdia AXIOMATIC-TKR (1).

Ide o štúdiu fázy 2 porovnávajúcu rôzne dávky p.o. milvexianu s enoxaparínom v postoperačnej profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov po elektívnej artroplastike kolena.

Milvexian je malá molekula, inhibítor faktora XIa, dostupná v p.o. forme s rýchlou absorpciou po orálnom podaní s T_{max} 2-4 hodiny (čas do dosiahnutia max. koncentrácie) a s polčasom 8-14 hodín. Je metabolizovaný pečeňou a asi v 20% je vylučovaný obličkami.

Špecifický účinok tejto molekuly vyplýva z jej selektívnej, reverzibilnej a priamej inhibície faktora XIa, enzýmu koagulačnej kaskády zúčastňujúceho sa na vzniku trombózy, avšak nie nevyhnutného pri zastavení krvácania. **Preto je faktor XIa vnímaný ako veľmi sľubná molekula pre vývoj bezpečnejšieho antikoagulačného lieku – podieľa sa na tvorbe a progresii trombu, avšak jeho úloha v hemostáze je menej kľúčová** (2). Bezpečnosť, farmakokinetika a farmakodynamika milvexianu a možnosť jeho ďalšieho klinického skúšania boli nedávno úspešne testované v prvej klinickej štúdii fázy 1 (3).

Cieľ a metódy

Cieľom štúdie bolo overiť či milvexian má antitrombotickú aktivitu u pacientov po elektívnej artroplastike kolena. Prospektívna randomizovaná štúdia testovala efekt 7 rôznych koncentrácií milvexianu v porovnaní so s.c. enoxaparínom. Bola zaslepená voči rôznym koncentráciám milvexianu.

Celkovo bolo v štúdii randomizovaných 1242 pacientov po artroplastike kolena vo veku viac ako 50 rokov zo 118 centier a 18 krajín do jedného zo siedmich pooperačných farmakologických režimov s milvexianom (25mg, 50mg, 100mg, alebo 200mg 2xdenne alebo 25mg, 50mg alebo 200mg 1xdenne), alebo do režimu s enoxaparínom 40mg 1 x denne. Asi ¾ pacientov bolo 100% adherentných k predpísanej liečbe. Primárny cieľový ukazovateľ efektivity bol výskyt VTE komplikácie (asymptomatická

hĺbková venózna trombóza, symptomatická VTE príhoda, alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny). Venografia bola zrealizovaná 10 - 14 dní po operácii kolena. Hlavným bezpečnostným ukazovateľom bolo krvácanie.

Výsledky

U pacientov na liečbe milvexianom 2 x denne bol výskyt VTE pri 200mg 8%, pri 100mg 9%, pri 50mg 11%, pri 25mg 21%. Pri liečbe 1 x denne bol výskyt VTE pri 200mg 7%, pri 50mg 24% a pri 25mg 25%. V ramene s enoxaparínom bol výskyt VTE 21%.

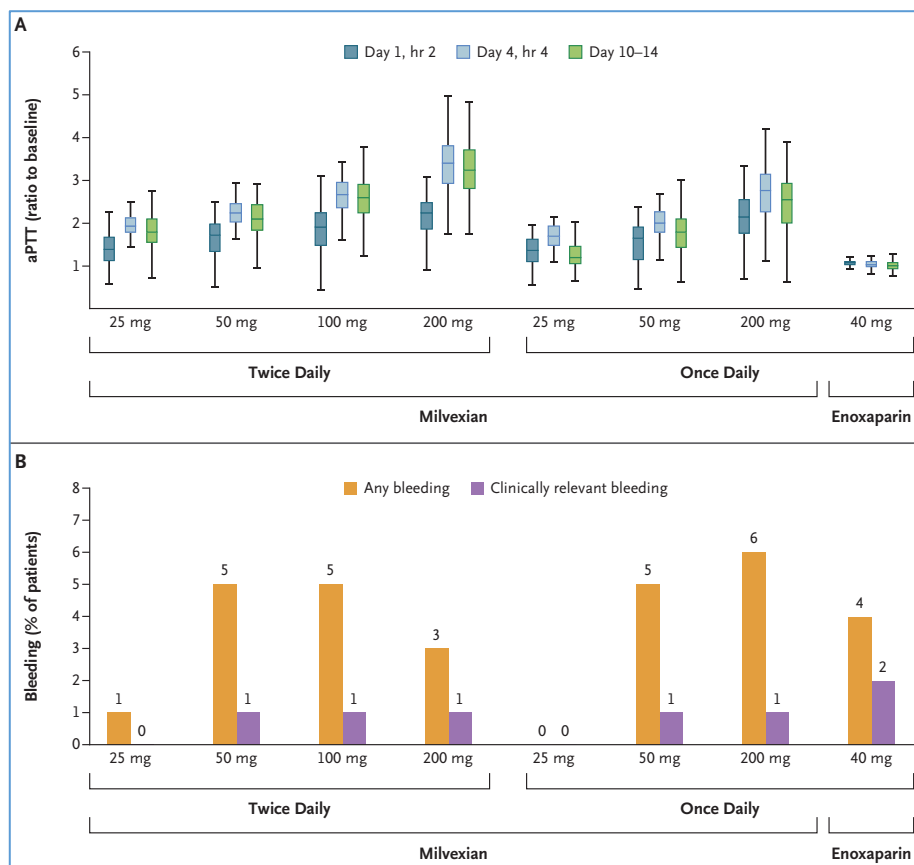
Vo všetkých skupinách okrem 25mg skupiny bol prítomný signifikantný, od dávky závislý, vzťah liečby milvexianom 2 x denne k výskytu VTE v porovnaní k enoxaparínu ($p < 0.01$ pre 50mg, $p < 0.002$ pre 100mg a $p < 0.0001$ pre 200mg). Aj dávka 200mg 1 x denne štatisticky významne redukovala výskyt VTE ($p < 0.0001$).

Celkovo bol výskyt VTE pri akomkoľvek dávkovaní milvexianu 2 x denne významne redukovaný na 12% v porovnaní s predpokladanými 30% ($p < 0.001$). Výskyt VTE u 252 pacientov liečených enoxaparínom bol 21%.

Krvácanie akejkoľvek závažnosti sa pri liečbe milvexianom vyskytlo v 4%, pri liečbe enoxaparínom taktiež v 4%. Veľké a klinicky relevantné malé krvácania boli prítomné v 1%, resp. v 2% (milvexian vs. enoxaparín).

Dôležitým pre možnosť sledovania liečby je výsledok, že milvexian zvyšuje APTT a toto zvýšenie je od dávky závislé (obr.1).

Obr.1: APTT v závislosti od dávky milvexianu a enoxaparínu (A) a výskyt krvácania v jednotlivých skupinách (B) (Weitz JJ et al.) (1)



Diskusia

Hlavnou komplikáciou súčasnej antitrombotickej liečby, ktorá je jej hlavnou limitáciou v klinickej praxi, je výskyt nežiadúceho krvácania. Tento fakt vedie k nedostatočnému užívaniu antitrombotickej liečby, resp. jej nedostatočnému dávkovaniu. Snaha o bezpečnejšie spôsoby terapie sa premieta do pokračujúceho výskumu, ktorého výsledkom je testovanie ďalších molekúl zasahujúcich do hemokoagulačnej kaskády.

Inhibícia faktoru XIa sa ukazuje byť zaujímavou pre klinické použitie pre predpokladanú väčšiu bezpečnosť. Široké testované dávkovanie s efektom závislým od dávky bez od dávky závislého krvácania naznačuje široké terapeutické okno milvexianu. V nedávno publikovanej animálnej štúdii bolo široké terapeutické okno milvexianu s významným antitrombotickým efektom na prevenciu arteriálnej trombózy a bez významného negatívneho dopadu na hemostázu potvrdené aj v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (4).

Pre možnosť budúceho klinického použitia sú samozrejme potrebné veľké štúdie fázy 3. Možno očakávať, že podobne ako pri molekulách zo skupiny NOAK (inhibitory faktoru Xa alebo trombínu), budú aj v tomto prípade po štúdii zameranej na primárnu prevenciu VTE nasledovať štúdie testujúce milvexian v samotnej liečbe VTE, ako aj klinické štúdie testujúce túto látku v prevencii arteriálnej trombózy.

Taktiež prebieha aj štúdia AXIOMATIC-SSP fázy 2 skúšania v prevencii sekundárnej cievnej mozgovej príhody (CMP) u pacientov s fibriláciou predsiení a v testovaní vo fáze 2 klinického skúšania sú v súčasnosti aj iné molekuly inhibitory faktoru XIa. Uvedené výsledky štúdie AXIOMATIC-TRK s milvexianom sú však sľubnejšie ako výsledky s osocimabom, s protilátkou inhibujúcou faktor XIa, ktorý bol noninferiorný avšak nie superiorný k enoxaparínu v prevencii VTE po artroplastike kolena (5). Tieto rozdielne výsledky môžu vyplývať z rozsahu inhibície faktora XIa, pričom milvexian ako malá molekula môže mať lepší prístup k faktoru XIa v samotnom mieste tvorby trombu.

Všetky štúdie majú za cieľ vývoj efektívnej a pritom bezpečnej per orálnej molekuly na prevenciu ako aj liečbu venózneho tromboembolizmu, arteriálneho trombu a prevenciu ischemickej CMP. Ak sa účinnosť a bezpečnosť potvrdí, môžu byť inhibitory faktoru XIa hodnotnou alternatívou k liečbe LMWH a ďalším antitrombotikám.

Záver

- Inhibícia FXIa pomocou látky milvexian je nádejným antitrombotickým liekom so širokým terapeutickým oknom. Milvexian môže byť efektívnejší a bezpečnejší ako bežná antikoagulačná liečba.
- Pooperačná inhibícia faktoru XIa pomocou látky milvexian u pacientov po artroplastike kolena je efektívna v prevencii venózneho tromboembolizmu a spojená s rizikom krvácania porovateľným s LMWH.
- Celková denná dávka milvexianu 100mg alebo viac znamená účinnejšiu prevenciu vzniku VTE komplikácií v porovnaní s LMWH a to bez zvýšenia rizika krvácania.
- Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti milvexianu sú potrebné štúdie tretej fázy klinického skúšania.

Literatúra:

- 1) Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, Mahaffey KW, Notani RS, Roberts R, Segers A, Raskob GE; AXIOMATIC-TKR Investigators. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Nov 15. doi: 10.1056/NEJMoa2113194. Online ahead of print.
- 2) Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:625-31.
- 3) Perera V, Wang Z, Luetzgen J, Li D, DeSouza M, Cerra M, Seiffert D. First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor XIa inhibitor. *Clin Transl Sci*. 2021 Sep 24. doi: 10.1111/cts.13148. Online ahead of print. PMID: 34558200
- 4) Wong PC, Crain EJ, Bozarth JM, Wu Y, Dilger AK, Wexler RR, Ewing WR, Gordon D, Luetzgen JM. Milvexian, an orally bioavailable, small-molecule, reversible, direct inhibitor of factor XIa: In vitro studies and in vivo evaluation in experimental thrombosis in rabbits. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov 9. doi: 10.1111/jth.15588. Online ahead of print.
- 5) Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, Berkowitz SD, Freitas MCS, Lassen MR, Metzger C, Raskob GE. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:130-9.