

Inhibidores del factor XI: ¿se puede mejorar la eficacia y seguridad de AVK y ACOD?

Factor XI inhibitors: can the efficacy and safety of VKAs and DOACs be improved?

José A. Páramo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Resumen

Los anticoagulantes orales de uso clínico, representados por los antivitamina K (AVK) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), han demostrado su eficacia en la prevención y tratamiento de numerosos problemas trombóticos arteriales y venosos, pero su empleo se asocia con un aumento de complicaciones hemorrágicas. La inhibición del factor XI emerge como una estrategia prometedora en el tratamiento de esos procesos, pero con una menor incidencia de hemorragias, por la menor contribución de este factor en la hemostasia en relación con su importante papel en la trombosis. Ello ha favorecido el desarrollo clínico de diversos grupos de inhibidores del factor XI, tales como oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas. Estos agentes han demostrado marcada eficacia y seguridad en estudios en fase II, y se están completando estudios en fase III en la prevención y tratamiento de trombosis venosas y arteriales, motivo de la presente revisión.

Palabras clave: Inhibidores factor XI. Trombosis venosa. Trombosis arterial. Infarto agudo de miocardio. Cáncer y trombosis.

Abstract

Current available anticoagulants, represented by vitamin K antagonists (AVKs) and direct oral anticoagulants (ACODs), have demonstrated their efficacy in the prevention and treatment of venous and arterial thrombosis, but they are associated with an increase of bleeding complications. Inhibition of factor XI has emerged as a promising strategy to mitigate bleeding while preserving antithrombotic efficacy, because factor XI inhibition uncouples thrombosis from hemostasis. A variety of novel drugs, including antisense oligonucleotides, monoclonal antibodies and small molecules, have demonstrated both efficacy and safety in phase II trials, with phase III studies ongoing, which are covered in the current review.

Keywords: Factor XI inhibitors. Venous thrombosis. Arterial thrombosis. Acute myocardial infarction. Cancer and thrombosis.

Correspondencia:

José A. Páramo

E-mail: japaramo@unav.es

Fecha de recepción: 05-11-2024

Fecha de aceptación: 26-02-2025

DOI: 10.24875/RHT.24000006

Disponible en línea: 08-05-2025

Hemost Trombos. 2025;2(1):29-35

www.revistahemostasiaytrombosis.com

2938-8740 / © 2025 Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis (CLAHT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo de acceso abierto bajo la CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La trombosis en territorio arterial y venoso, causante de cuadros clínicos como el infarto agudo de miocardio, el ictus isquémico y la tromboembolia venosa (TEV), es una causa importante de morbimortalidad. Es por ello que la terapia anticoagulante, basada fundamentalmente en el empleo de heparinas, antivitamina K (AVK) o anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es de gran eficacia en la prevención y tratamiento de la trombosis, pero no están exentos de complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas, como la hemorragia intracraneal, de curso potencialmente fatal^{1,2}. La heparina y la AVK actúan sobre diversos factores de la coagulación, mientras que los ACOD lo hacen sobre dianas específicas, lo que conlleva un menor riesgo hemorrágico, pero aún clínicamente importante (Fig. 1)^{1,2}.

El factor XI, un precursor del sistema de contacto de la cascada de la coagulación, juega un papel escaso en la hemostasia, pero contribuye significativamente a la propagación de la trombosis³. Son diversas las evidencias experimentales y clínicas que apoyarían este hecho: sujetos con déficit congénito de factor XI presentan escasas complicaciones hemorrágicas y una reducción del riesgo trombótico, estudios epidemiológicos indican un riesgo elevado de trombosis venosa en sujetos con niveles elevados de factor XI y la inhibición de este factor reduce la trombosis en modelos animales sin aumentar la hemorragia⁴⁻⁷.

El factor XI es una serina proteasa sintetizada fundamentalmente en el hígado, que es convertido en factor XI activo (FXIa) por acción del factor XII o trombina. Durante el proceso hemostático la activación de la coagulación es dependiente de la vía del factor tisular (FT) que forma un complejo con el factor VII para generar trombina y formar fibrina, sin la necesidad del concurso del FXIa. Sin embargo durante el proceso trombótico el FXIa contribuye de forma importante al crecimiento del trombo^{3,8,9}.

En resumen, el FXIa juega un papel importante en la trombosis patológica, fundamentalmente durante la fase de amplificación, lo que favorece la generación de importantes cantidades de trombina que contribuyen al crecimiento intravascular del trombo. En este trabajo se revisarán los estudios recientes sobre el empleo de los inhibidores del factor XI en patologías trombóticas y en diversos escenarios clínicos.

Características farmacológicas de los inhibidores del factor XI

Se han desarrollado diversos agentes que tienen como diana el FXI o el FXIa e incluyen: oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales, inhibidores compuestos por pequeñas moléculas y aptámeros¹⁰⁻¹³. La [tabla 1](#) muestra las características farmacológicas de los compuestos con mayor desarrollo clínico¹⁴.

Oligonucleótidos antisentido

Constituidos por 12 a 30 pares de bases se unen específicamente al ARNm modulando la degradación del factor XI e inhibiendo la síntesis a nivel del hígado. Su efecto es lento y ocurre tras varias semanas de la administración, con una semivida de dos semanas, lo que permite la administración con intervalos mensuales. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son fesomersen e IONIS-FXIRx.

Anticuerpos monoclonales

Ejercen su efecto neutralizante al bloquear bien la activación del factor XI o bien la actividad del FXIa. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son osocimab, abelacimab y sixomab administrados por vía parenteral, con una semivida de 30 a 44 días. Al no ser metabolizados ni excretados por el hígado y riñón son de especial interés en pacientes con insuficiencia renal.

Pequeñas moléculas

Bloquean el centro activo del factor XI, muestran buena biodisponibilidad por vía oral y tienen un rápido inicio de acción. Presentan metabolismo hepático y excreción renal, con una semivida de 14 a 24 horas. Los preparados que se encuentran en fase de investigación clínica son asundexian y milvexian.

Aptámeros

Se trata de pequeños oligonucleótidos de cadena sencilla que inhiben directamente el factor XI o el factor XIa. Presentan un rápido inicio y cese de acción, escasa inmunogenicidad y no eliminación renal. Poseen corta semivida y se administran por vía subcutánea o intravenosa. El preparado más desarrollado a nivel preclínico es el *factor eleven inhibitor aptamer* (FELIAP).

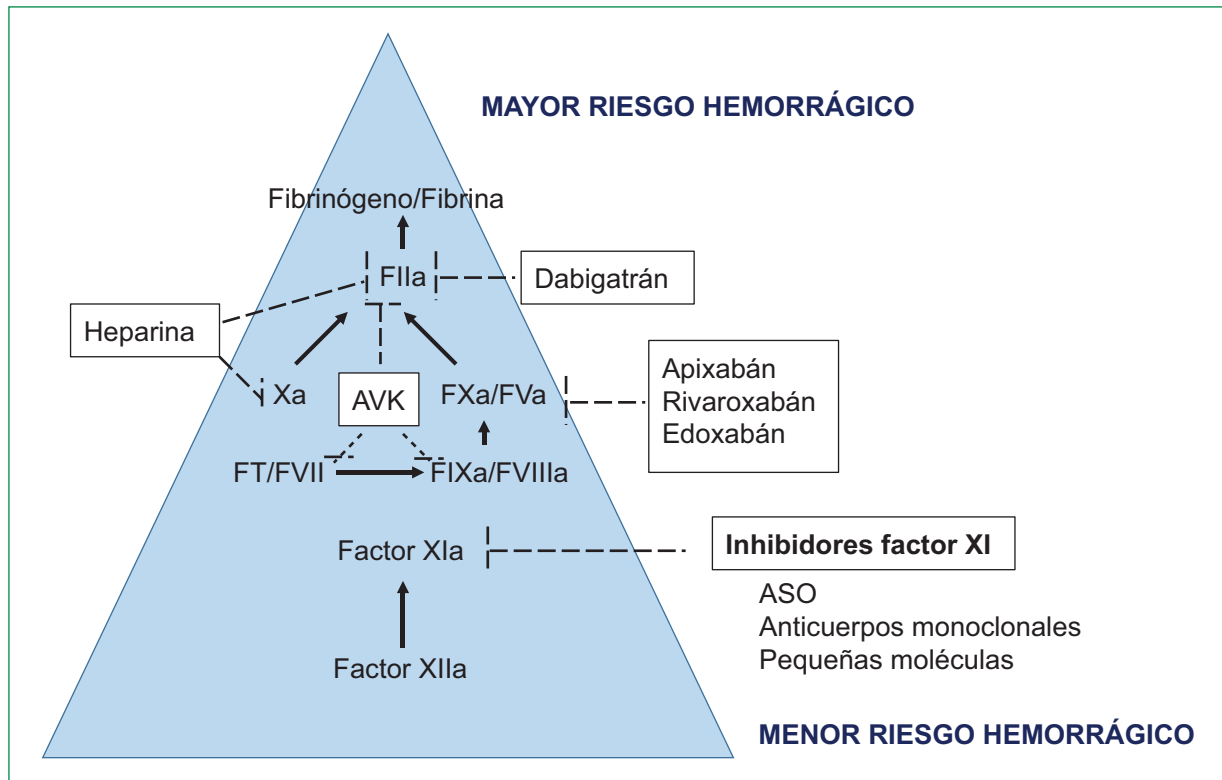


Figura 1. Umbral de complicaciones hemorrágicas asociadas a los diferentes anticoagulantes. ASO: oligonucleótido antisentido; FT: factor tisular.

Tabla 1. Farmacología de los inhibidores del FXI de uso clínico en estudios fases 2 y 3

Fármaco	ASO	Ac. monoclonales	Pequeñas moléculas
Agentes	Fesomersen IONIS/FXIRS	Abelacimab, xisomab, osocimab	Asundexian, milvexian
Mecanismo	Degradación ARNm	Inhibición directa FXI, FXIa o activación por FXIIa	Inhibición directa FXIa
Pauta administración	SC	IV o SC	Oral
Dosis	Semanal	Mensual	Diaria
Inicio acción	Semanas	Horas	Minutos/horas
Semivida	2 semanas	30-44 días	14-24 horas
Interacciones farmacológicas	Ninguna	Ninguna	Citocromo p450 (milvexian)
Excreción renal	Mínima	No	No
Metabolismo hepático	Mínimo	No	No

Ac.: anticuerpos; ASO: oligonucleótido antisentido; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Estudios clínicos con inhibidores del factor XI

Tromboembolia venosa

Los principales estudios en el ámbito de la TEV se han realizado en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor¹⁵⁻¹⁸ (Tabla 2).

– Oligonucleótidos antisentido. El estudio más importante empleó IONIS-FXIRX iniciado con diferentes dosis por vía subcutánea desde 36 días antes de la cirugía y continuado hasta 3 días del postoperatorio. La incidencia de TEV determinada mediante flebografía bilateral fue del 27% con la dosis de 200 mg, 4% con la de 300 mg y 20% con

Tabla 2. Estudios aleatorizados para prevención de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica mayor

	FXI-ASO TKA ¹⁵	FOXTROT ¹⁶	ANT005 ¹⁷	AXIOMATIC-TKR ¹⁸
Pacientes	300	813	412	1.242
Fármaco	IONIS-FXIRX	Osocimab	Abelacimab	Milvexian
Dosis	200 o 300 mg SC días 36, 35, 33, 31, 28, 21, 14 y 7 preoperatorio y 6 horas y 3 días postoperatorio	0,3 o 1,8 mg/kg preoperatorio 0,3, 0,6, 1,2 o 1,8 mg/kg IV postoperatorio	30,75,150 mg IV 4-8 horas postoperatorio	25,50,100 o 200 mg VO x2 día 50 o 200 mg/día VO
Control	Enoxaparina 40 SC	Enoxaparina 40 SC vs. apixabán 2,5 mg x2/día	Enoxaparina 40 SC	Enoxaparina 40 SC
Seguimiento	8-12 días postoperatorio	10-13 días postoperatorio	8-12 días postoperatorio	10-14 días postoperatorio
Incidencia trombosis	27%, 200 mg 4%, 300 mg 30%, control	29,9%, 0,3 mg preoperatorio 11,3%, 1,8 mg preoperatorio 23,7%, 0,3 mg postoperatorio 15,7%, 0,6 mg postoperatorio 16,5%, 1,2 mg postoperatorio 17,9%, 1,8 mg postoperatorio 26,3%, enoxaparina 14,5%, apixabán	TEV 13%, 30 mg 5%, 75 mg 4%, 150 mg 22%, enoxaparina	TEV 21%, 25 mg x2/día 11%, 50 mg x2/día 9%, 100 mg x2/día 8%, 200 mg x2/día 25%, 25 mg/día 24%, 50 mg/día 7%, 200 mg/día 21%, enoxaparina
Incidencia hemorragia	3%, IONIS 8%, enoxaparina	HM/HNMCR 4,7%, osocimab 5,9%, enoxaparina 2%, apixabán	HM/HNMCR 2%, 2% y 0%, abelacimab 30, 75 y 150 0%, enoxaparina	4% en milvexian y enoxaparina

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante; HR: *hazard ratio*; IV: vía intravenosa; TEV: tromboembolia venosa; VO: vía oral; SC: vía subcutánea.

enoxaparina (grupo comparador). La incidencia de hemorragias fue del 3% en el grupo de IONIS vs. 8% con enoxaparina¹⁵.

- Anticuerpos monoclonales. El estudio FOXTROT comparó dosis escaladas de osocimab comparado con enoxaparina y apixabán. Las dosis altas de osocimab no fueron inferiores a enoxaparina en la prevención de TEV, pero ninguna de las dosis fue superior a apixabán¹⁶. En cuanto a complicaciones hemorrágicas, fueron del 5% con osocimab, 6% con enoxaparina y 2% con apixabán. Otro estudio en una pequeña serie empleó abelacimab, demostrando superioridad sobre enoxaparina¹⁷.
- Pequeñas moléculas. El estudio AXIOMATIC-TKR examinó diferentes dosis de milvexian en comparación con enoxaparina, observando una reducción significativa de eventos trombóticos (12 vs. 30%), con una incidencia similar de complicaciones hemorrágicas¹⁸.

Un metaanálisis comparando inhibidores del factor XI con heparina de bajo peso molecular en la prevención de la TEV, que incluía cuatro estudios aleatorizados, objetivó una reducción de eventos trombóticos (*odds ratio* [OR]: 0,50; intervalo de confianza del 95% [IC95%]:

0,36-0,69), así como una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas (OR: 0,41; IC95%: 0,22-0,75)¹⁹.

Trombosis arterial

Los principales estudios en trombosis arterial han sido en la prevención de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular (Tabla 3), en ictus no cardioembólico (Tabla 4) y en pacientes con infarto agudo de miocardio:

- Anticuerpos monoclonales. El estudio en fase II AZA-LEA-TIMI71 finalizó precozmente tras comprobar una reducción de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante con dos dosis mensuales de abelacimab por vía subcutánea comparado con rivaroxabán en pacientes con FA, por lo que en la actualidad se está llevando a cabo un estudio fase III con la dosis de 150 mg (comunicación American Heart Association 2023).
- Pequeñas moléculas. El estudio PACIFIC-AF comparó dos dosis de asundexian por vía oral frente apixabán en pacientes con FA, observando una reducción significativa de complicaciones hemorrágicas (50% con la dosis más baja y 84% con la dosis más alta)²⁰.

Tabla 3. Estudios aleatorizados fases II y III en fibrilación auricular

Variable	PACIFIC-AF ²⁰	OCEANIC-AF ²¹
Pacientes	755	14.830
Fármaco	Asundexian	Asundexian
Dosis	20, 50 mg/día VO	50 mg/día VO
Control	Apixabán 5 mg x2/día VO	Apixabán 5 mg x2/día VO
Seguimiento	12 semanas	155 días
Incidencia tromboais	0,8% asundexian 20 1,6% asundexian 50 1,2% apixabán	1,3% asundexian 0,4% apixabán HR 3,79
Incidencia hemorragia	HM/HNMCR Ratios vs. apixabán 0,50 asundexian 20 0,16 asundexian 50 0,33 <i>pool</i> asundexian	HM 0,2% asundexian 0,7% apixabán HR 0,32

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante;
HR: *hazard ratio*; SC; vía subcutánea; VO: vía oral.

Tabla 4. Estudios aleatorizados fase II en ictus no cardioembólico

Variable	PACIFIC-STROKE ²³	AXIOMATIC-SSP ²⁴
Pacientes	1.808	2.366
Fármaco	Asundexian	Milvexian
Dosis	10,20,50 mg/día VO	25 mg/día 25, 50, 100, 200 mg x2/día VO
Control	Placebo	Placebo
Seguimiento	26 semanas	90 días
Incidencia trombosis	19% asundexian 10 22% asundexian 20 20% asundexian 50 19% placebo	16,7% milvexian 25 vs. 16,8% placebo No se observó dosis-respuesta en relación con dosis de milvexian
Incidencia Hemorragia	HM/HNMCR 4% asundexian 10 3% asundexian 20 4% asundexian 50	HM/HNMCR 1% milvexian 25/día 1% milvexian 25 x2/día 2% milvexian 50 x2/día 2% milvexian 100 x2/día 1% milvexian 200 x2/día 1% placebo

HM: hemorragia mayor; HNMCR: hemorragia no mayor clínicamente relevante.

El OCEANIC-AF fue un estudio en fase III que comparó asundexian 50 mg/día con apixabán y demostró no inferioridad de asundexian para la prevención del

ictus isquémico, con una incidencia del 1,3 vs. 0,4% con apixabán y una menor tasa de complicaciones hemorrágicas (0,2 vs. 0,7%)²¹. Un estudio en curso, LIBREXIA-AF compara otra pequeña molécula, milvexian, con apixabán, en la prevención del ictus en pacientes con FA²².

En el ámbito del ictus isquémico, el PACIFIC-STROKE utilizó tres dosis diferentes de asundexian o placebo administradas 36 horas tras el ictus. La dosis más elevada (50 mg) mostró un beneficio que no fue estadísticamente significativo, sin diferencias en cuanto a complicaciones hemorrágicas²³. Un estudio posterior mostró que el asundexian redujo el objetivo compuesto de ictus y ataque isquémico transitorio. El estudio AXIOMATIC-SSP evaluó cinco dosis de milvexian comparado con placebo en pacientes con ictus reciente que recibieron además doble terapia antiplaquetaria. Si bien no se observaron diferencias en el objetivo primario, nuevo ictus o infarto detectado con resonancia cerebral, un análisis secundario objetivó menores tasa de ictus isquémico con milvexian²⁴.

En el ámbito del infarto agudo de miocardio, el estudio PACIFIC-AMI investigó dosis crecientes de asundexian en sujetos sometidos a intervencionismo coronario, de los que un 80% recibieron doble terapia antiplaquetaria. Tras un año de seguimiento no se observaron diferencias en el objetivo primario de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante con asundexian vs. placebo²⁵. Futuros estudio evalúan el efecto de la dosis de asundexian de 50 mg/día en estos pacientes.

Pacientes con cáncer y trombosis

Dos estudios fase III en curso, ASTER (NCT0517049), que evalúa abelacimab con apixabán administrado durante 6 meses, y MAGNOLIA (NCT05171075), que evalúa abelacimab vs. dalteparina en pacientes con trombosis asociada a cáncer, durante un periodo de tiempo similar, definirán si esta estrategia es beneficiosa en comparación con otras medidas anticoagulantes empleadas en la prevención de trombosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal y hemodiálisis

Los pacientes con enfermedad renal en programa de hemodiálisis presentan un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, lo que supone un reto importante para el empleo de anticoagulantes.

El hecho de que el circuito de hemodiálisis suponga un estímulo para la activación de la coagulación vía sistema contacto, hace que inhibidores de esta fase sean de gran interés en este escenario clínico.

- Oligonucleótidos antisentido. Se han empleado diferentes dosis de fesomesen mensual en fase II en pacientes en hemodiálisis, sin incremento significativo del riesgo hemorrágico²⁶.
- Pequeñas moléculas. El estudio COVERT comparó osocimab con placebo, sin observar un incremento de complicaciones hemorrágicas, pero con una reducción en la incidencia de coágulos en el circuito de diálisis²⁷.

Conclusiones

El anticoagulante «ideal» para la prevención y tratamiento de la trombosis sería aquel con alta eficacia y exento de complicaciones hemorrágicas. Desde un punto de vista de la hemostasia, la inhibición del factor XI representa una prometedora diana. Se han desarrollado diversos agentes que incluyen oligonucleótidos antisentido, anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas que han mostrado eficacia y seguridad en estudios en fase II en pacientes con trombosis, por lo que estudios en fase III en curso tendrán que demostrar su superioridad sobre los anticoagulantes convencionales.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Ruff C, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
2. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HS. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-75.
3. Gailani D, Gruber A. Targeting factor XI and factor XIa to prevent thrombosis. *Blood*. 2024;143:1465-75.
4. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligshon U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood*. 2008;111:4113-17.
5. Visser M, Heitmeier S, Ten Cate H, Spronk HMH. Role of factor XIa and plasma kallikrein in arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2020;120:883-993.
6. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000;342:696-701.
7. Eikelboom JW, Mundi H, Alexander JH, Caso V, Connolly SJ, Copolecchia R, et al. Bleeding outcomes in patients treated with asundexian in phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:669-78.
8. Patel SM, Ruff CT. Will factor XI inhibitors replace current anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation? *Curr Cardiol Reports*. 2024;26:911-17.
9. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:625-31.
10. Páramo JA, Marcos-Jubilar M. Factor XI inhibitors: A new era in anti-thrombotic therapy. *Med Clin (Barc)*. 2024;162:73-6.
11. Ageno W, Caramelli B, Donadini MP, Giraldo L, Riva N. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants. *Lancet Hematol*. 2024;11(12):e938-e950.
12. Galli M, Laborante R, Ortega-Paz L, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Factor XI in early clinical trials: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2023;123:576-84.
13. Chan NC, Weitz JI. New therapeutic targets for the prevention and treatment of venous thromboembolism with focus on factor XI inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;43:1755-63.
14. Greco A, Laudan C, Pagnolo M, Agnello F, Faro DC, Finocchiaro S, et al. Pharmacology and clinical development of factor XI inhibitors. *Circulation*. 2023;147:897-913.
15. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob G, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232-40.
16. Weitz JI, Bauersachs R, Becker R, Berkovits SD, Freitas MCS, Lassen MR, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130-9.
17. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, et al. ANT-005 investigators. Abellacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:609-17.
18. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:2161-72.
19. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R, Mendes M. Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Hemost*. 2022;20:2930-38.
20. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Schuyler Jones W, et al. Safety of the oral factor XI inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2023;399:1383-90.
21. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, van Gelder JC, Russo AM, et al.; OCEANIC-AF Steering Committee and Investigators. Asundexian versus apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392(1):23-32.

22. Jain SS, Mahaffey KW, Pieper KS, Shimizu W, Potpara P, Ruff C, et al. Milvexian vs. apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation; the LIBRE-XIA atrial fibrillation trial rationale and design. *Am Heart J.* 2024;277:145-58.
23. Shoamanesh A, Mundi H, Smith EE, Masjuan I, Milanov I, Hirano T, et al.; PACIFIC-Stroke Investigators. Factor XI inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2022;400:997-1007.
24. Sharma M, Molina CA, Toyoda K, Berecki D, Bandiwala SI, Kasner SE, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, International, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol.* 2024;23:46-59.
25. Rao SV, Kirsch B, Batt DL, Budaj A, Coppolecchia R, Eikelboom J, et al.; PACIFIC-AMI Investigators. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind parallel-group, dose finding trial of the oral factor XI inhibitor Asundexian to prevent adverse cardiovascular outcome after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2022;146:1196-206.
26. Winkelmayer WC, Lensing AWA, Thadhani RI, Mahaffey KW, Walsh M, Pap ÁF, et al.; RE-THINC Investigators. A phase II randomized controlled trial evaluated antithrombotic treatment with fesomersen in patients with kidney failure on hemodialysis. *Kidney Int.* 2024;106:145-53.
27. Weitz JI, Tanko LB, Floege J, Fox KAA, Batt DL, Thadhani R, et al. Anticoagulation with osocimab in patients with kidney failure undergoing hemodialysis: a randomized phase 2 trial. *Nature Med.* 2024;30:435-42.