



Znížená dostupnosť alteplázy – možnosti riešenia

Autori:

-  PharmDr. **Veronika Slezáková**, PhD.
Nemocničná lekárka, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.,
Bratislava
-  PharmDr. **Kristína Lajtmanová**
Nemocničná lekárka, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.,
Bratislava
-  PharmDr. **Slávka Porubcová**
Nemocničná lekárka, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.,
Bratislava

Na základe informácií od výrobcu Boehringer Ingelheim pretrvávajú celoeurópska znížená dostupnosť alteplázy (registrované lieky ACTILYSE 20 mg a ACTILYSE 50 mg). Problém súvisí so zvýšenou spotrebou alteplázy a predpokladá sa, že bude pretrvávať do roku 2024. Slovenskí distribútori sú nútení krátiť dodávky ACTILYSE jednotlivým nemocniciam a uprednostniť dodávanie liekov pre indikáciu fibrinolýzy pri akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhode (iCMP) vzhľadom na chýbajúcu alternatívu v tejto indikácii.

Z týchto dôvodov je potrebné pristúpiť k opatreniam, ktoré znížia spotrebu alteplázy pri zachovaní dostupnosti fibrinolytickej liečby pre pacientov, u ktorých je fibrinolýza indikovaná.

Možné riešenia ako znížiť spotrebu alteplázy:

1. používanie tenekteplázy v indikácii STEMI u pacientov, u ktorých je indikovaná trombolýza (podanie tenekteplázy v tejto indikácii je **on-label**, v súlade s registrovanými indikáciami, použitie tenekteplázy v manažmente STEMI je v súlade s **odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti** z roku 2017 (1). Tenekteplázu je možné zabezpečiť pre Slovenskú republiku formou mimoriadneho dovozu.

2. **zváženie podávania tenekteplázy namiesto alteplázy u pacientov s masívnou pľúcnou embóliou** (podanie *off-label*) (2-8).
3. **zváženie podávania tenekteplázy namiesto alteplázy v iných indikáciách** (podanie *off-label*, napr. extenzívna hlboká žilová trombóza, akútna končatinová ischemia) (9-13).
4. **úplné obmedzenie používania alteplázy na čistenie centrálnych venózných katétrov**, v tejto indikácii je vhodné preferovať roztoky určené na prevenciu vzniku infekcií a zrazenín v centrálnych venózných katétoch (napr. Taurosept, TauroLock)
5. v prípade podávania viacerých ampúl alteplázy u jedného pacienta **zvážiť zaokrúhlenie dávky alteplázy na celé balenie smerom nadol** po zvážení pomeru benefit/riziko pre pacienta (napr. v prípade podania 22 mg, zvážiť podanie 20 mg t.j. jedného balenia alteplázy namiesto dvoch).
6. **rozplňovanie balení alteplázy do menších objemov v nemocničnej lekárni** (napr. po 10 mg). Rekonštituovaný roztok alteplázy by sa mal uchovávať pri teplote 2 - 30°C a mal by byť použitý do 8 hodín, nakoľko neobsahuje antibakteriálne prísady. Calis a kol. preukázali stabilitu alteplázy pripravenú v koncentrácii 1 mg/ml v sterilnej vode na injekcie, uskladnenú v polypropylénovej striekačke pri - 20°C po dobu 6 mesiacov (14). Na základe týchto výsledkov by bolo možné pripraviť menšie objemy alteplázy a skladovať ich za vhodných podmienok. Takto je možné zabezpečiť zníženie spotreby alteplázy v prípade, že nie je potrebné podať obsah celej ampuly alteplázy (napr. pri podávaní 30 mg môže byť podaná 1 ampula 20 mg + 10 mg z injekčnej striekačky).

STEMI – tenektepláza

použitie tenekteplázy podľa SPC v indikácii STEMI	áno
kvalita dôkazov pre použitie tenekteplázy v prípade potreby fibrinolyzy pri STEMI	dáta odvodené na základe 1 randomizovanej kontrolovanej štúdie alebo na základe veľkých nerandomizovaných štúdií

Pokiaľ je indikovaná trombolýza u pacientov so STEMI, odporúča sa podávanie fibrín-špecifických fibrinolytík (altepláza, retepláza a tenektepláza). Tenektepláza (jednorazové podanie vo forme i.v. bolusu) je rovnako účinná ako altepláza (i.v. bolus + infúzia) v znižovaní 30-dňovej mortality, a zároveň je bezpečnejšia (menej non-cerebrálneho krvácania) (IB). Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2017 patrí tenektepláza spolu s kys. acetylsalicylovou, klopidoogrelom a enoxaparínom k najštudovanejšej kombinácii liekov farmakoinvazívneho prístupu.

Tenektepláza sa podáva formou **jediného intravaskulárneho bolusu** a odporúča sa podávať u pacientov so STEMI podľa hmotnosti pacienta nasledovne:

Tabuľka 1: Dávkovanie tenekteplázy podanej ako i.v. bolus u pacientov so STEMI (1)

< 60 kg	30 mg
60 – 69 kg	35 mg
70 – 79 kg	40 mg
80– 89 kg	45 mg
≥90 kg	50 mg
U pacientov vo veku >75 rokov redukovať dávku na polovicu (IIaB)	

Masívna pľúcna embólia – tenektepláza

použitie tenekteplázy podľa SPC v indikácii masívna PE	nie, <i>off-label</i>
kvalita dôkazov pre použitie tenekteplázy v prípade potreby fibrinolýzy pri masívnej PE	dáta odvodené z malých štúdií, retrospektívnych štúdií alebo registrov.

Odporúčania ESC pre pľúcnu embóliu (PE) (2) uvádzajú redukciiu mortality a zlepšenie funkčných parametrov u pacientov s masívnou pľúcnou embóliou (PE) pri podaní fibrinolýzy. Podľa týchto odporúčaní je tenektepláza liečivo, ktoré sa skúšalo v štúdiách, ale v súčasnosti nie je v tejto indikácii registrované.

Odporúčania Americkej spoločnosti hrudných lekárov (CHEST) (3) pri PE s hypotenziou preferujú použitie systémovej trombolýzy, pre chýbajúce komparatívne štúdie a nejasnosť ohľadom dávkovania neodporúčajú konkrétne liečivo. Americká spoločnosť pre hematológiu (ASH) vo svojich odporúčaníach z roku 2020 takisto neuvádza jednotlivé liečivá (4).

Podľa metaanalýzy Zhang Z a kol. (5) redukovala tenektepláza u pacientov s vysokorizikovou PE 30-dňovú mortalitu pacientov bez zvýšenia incidencie krvácania. Tento záver sa zakladá na jednej multicentrickej retrospektívnej kohortovej štúdii a jednej menšej kontrolovanej intervenčnej štúdii (6,7). Randomizované kontrolované štúdie, ktoré by priamo porovnávali alteplázu s tenekteplázou pri masívnej PE nie sú k dispozícii.

Javadin F a kol. (6) vo svojej multicentrickej retrospektívnej kohortovej štúdii – analýza French National Cardiac Arrest Registry - porovnávali pacientov s masívnou PE a so zástavou srdca, ktorým bola podaná trombolytická liečba s pacientmi, ktorým trombolytická liečba nebola podaná. Pacienti, ktorí pri resuscitácii dostali trombolýzu (tenektepláza, altepláza, streptokináza) mali nižšiu 30-dňovú mortalitu v porovnaní s pacientmi, ktorí trombolýzu nedostali. Ako trombolytikum bola najčastejšie používaná tenektepláza (až 74 % pacientov, ktorí boli trombolyzovaní dostali tenekteplázu).

Vo svetle nedostatku alteplázy vypracovala Royal College of Emergency Medicine usmernenie ohľadom použitia fibrinolytík, kde uvádza tenekteplázu **ako adekvátnu náhradu alteplázy pri masívnej PE so zástavou srdca** (8). Odporúčané dávkovanie tenekteplázy podľa RCEM uvádza tabuľka 2.

Tabuľka 2: Dávkovanie tenekteplázy podanej ako i.v. bolus u pacientov s masívnou PE a zástavou srdca (8)

< 60 kg	30 mg
60 – 70 kg	35 mg
70 – 80 kg	40 mg
80– 90 kg	45 mg
≥90 kg	50 mg

Akútna končatinová ischémia a extenzívna hlboká žilová trombóza–tenektepláza

použitie tenekteplázy podľa SPC v indikácii akútnej končatinovej ischémie (ALI) a extenzívnej žilovej trombóze	nie, <i>off-label</i>
kvalita dôkazov pre použitie tenekteplázy v prípade potreby fibrinolýzy pri akútnej končatinovej ischémii a extenzívnej žilovej trombóze	dáta odvodené z prípadových štúdií, sérií prípadov, malých štúdií

Podávanie tenekteplázy pri katétrom usmernenej lokálnej trombolytickej liečbe (CDT) v indikácii akútna končatinová ischémia, alebo extenzívna hlboká žilová trombóza, nebolo doteraz testované vo veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdiách. V odbornej literatúre sa stretávame s menšími štúdiami, ktoré nie sú kontrolované (tenektepláza nie je porovnávaná ani s alteplázou, ani so streptokinázou) a nie sú zaslepené, ide skôr o akési väčšie “case-series” (viď tabuľka 3). Najčastejšie je opisovaný režim podávania tenekteplázy v dávke 0,25 mg/h. Tento dávkovací režim bol v retrospektívnej analýze 48 pacientov spojený s nižšou incidenciou krvácania ako dávkovanie 0,50 mg/h pri vysokej miere záchrany končatiny (89% po 14 mesiacoch). Pacienti spolu s TNK dostávali heparín v dávke 50 IU/hod a tirofiban v 6-12 hod infúzii. Priemerný čas podávania TNK bol 7,5 hod (9). V niektorých štúdiách bola tenektepláza podávaná na začiatku liečby v bolusovej dávke 1 - 5 mg. V štúdii Hull a kol. (10) bola vyššia bolusová dávka 3,5 - 5 mg spojená s častejšími komplikáciami v porovnaní s bolusovou dávkou 1 - 1,5 mg.

Trvanie infúzie bolo v publikovaných štúdiách veľmi individuálne, pričom často sa pohybovalo okolo 20 - 24 hod, pri úspešnosti lokálnej trombolýzy (rôzne definovanej) 82 - 95,8 %. Incidencia závažného krvácania sa pohybovala v rozmedzí 1,8 - 13,6 %, pričom sa nevyskytol ani jeden prípad intrakraniálneho krvácania.

Publikované bolo i použitie tenekteplázy ako trombolytika pri farmakomechanickej tromboektómii v liečbe ALI, pričom úspešnosť procedúry bola vyše 90 % a po 30 dňoch 91 % záchrana končatiny (11). Pri CDT v liečbe ALI bola pri použití tenekteplázy, tak ako je to pri použití alteplázy, podávaná vo väčšine prác zároveň antikogulačná liečba heparínom (tabuľka 3). Vo väčšine prác nešlo o systémovú heparinizáciu, ale o podávanie nižších dávok heparinu do katétra ako prevencia perikatérovej trombózy (11).

V literatúre je veľmi málo údajov o použití tenekteplázy v CDT liečbe extenzívnej žilovej trombózy, ale vzhľadom na to, že ide o vysoko fibrín-špecifické trombolytikum, akým je aj altepláza, dá sa očakávať rovnaká miera účinnosti a bezpečnosti (12).

Tabuľka 3. Dávkovanie tenekteplázy použité v menších štúdiách u pacientov s akútnou končatinovou ischémiou a extenzívnou hlbokovou žilovou trombózou

štúdia, počet pacientov	trvanie infúzie	rýchlosť infúzie, bolusová dávka	komedikácia	klinická úspešnosť intervencie	závažné krvácanie v štúdii - incidencia	pokles fibrinogénu
Hull JE a kol., 2006 (10) n=37	v priemere 24h ± 13h	1. 0,25 mg/h 2. 0,125 mg/h + bolusové dávky 1 - 5 mg	heparín 600-800 IU/h, heparín bolus 3000 - 5000 IU a/alebo abciximab	84 %	7 %*	v priemere o 23 %
Allie DE a kol., 2004 (9) n=48	3 - 20h	1. 0,25 mg/h 2. 0,5 mg/h	pred a po procedúre klopido-rel 75 mg a kys. acetylsalicylová 81 mg, počas a po procedúre heparín 100 - 500 IU/h, tirofiban	95,8 %, (89,6 % po 14 mesiacoch)	1. 7,7 % 2. 13,6 %*	pokles o viac ako 25 % sa nevyskytol u žiadneho pacienta
Burkart DJ a kol., 2002 (13) n=18	7 - 35h	0,25 mg/h	heparín (PTT 50 - 70 s), antiagregačná liečba	85 %	5,5 %*	v priemere o 22,6 %
Burkart DJ a kol., 2003 (14) n=16	2 - 22h	5 mg bolus a 0,25 mg/h	eptifibatid, bez heparínu	82 %	6,3 %*	v priemere o 40,7 %
Razavi MK a kol., 2002 (15) n=63	v priemere 18 ± 4h	1. 0,25 mg/h 2. 0,50 mg/h bolus 2 - 5 mg	heparín 300 - 500 IU/h, u niektorých glykoproteín IIB/IIIA	83,3 - 87,5 %	1,8 %*	v priemere o 23 %

*intrakraniálne krvácanie sa v štúdii nevyskytlo

Záver

Zabezpečovanie adekvátnej zdravotnej starostlivosti pre pacientov býva v súčasnosti nezriedka limitované dostupnosťou potrebných liekov na slovenskom, európskom či celosvetovom trhu. Výpadky liekov spôsobované problémami pri ich výrobe, nedostatkom surovín či výrobných kapacít, vedú k nutnosti hľadania alternatívnych liekov a terapeutických postupov pre dané indikácie.

Trombolytická liečba za použitia fibrín-špecifických plazminogénových aktivátorov má svoje významné postavenie v liečbe akútnych srdcovo-cievnych ochorení. Ich nedostatočná

dostupnosť je závažným problémom. Navrhnutými postupmi chceme prispieť k efektívnemu využívaniu fibrinolytík v každodennej terapeutickej praxi.

Literatúra

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
3. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, Huisman MV, Kearon C, King CS, Knighton AJ, Lake E, Murin S, Vintch JRE, Wells PS, Moores LK. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Dec;160(6):e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055. Epub 2021 Aug 2. Erratum in: *Chest*. 2022 Jul;162(1):269.
4. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
5. Zhang Z, Xi L, Zhang S, Zhang Y, Fan G, Tao X, Gao Q, Xie W, Yang P, Zhai Z, Wang C. Tenecteplase in Pulmonary Embolism Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 31;9:860565.
6. Javaudin F, Lascarrou JB, Le Bastard Q, Bourry Q, Latour C, De Carvalho H, Le Conte P, Escutnaire J, Hubert H, Montassier E, Leclère B; Research Group of the French National Out-of-Hospital Cardiac Arrest Registry (GR-RéAC). Thrombolysis During Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest Caused by Pulmonary Embolism Increases 30-Day Survival: Findings From the French National Cardiac Arrest Registry. *Chest*. 2019 Dec;156(6):1167-1175.
7. Patra S, Nagesh CM, Reddy B, Srinivas BC, Agrawal N, Manjunath CN, Hegde M. Thrombolysis With Single Bolus Tenecteplase Compared With Streptokinase Infusion in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: A Pilot Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Sep;21(6):550-7.

8. Royal College of Emergency Medicine, 2022; dostupné na: [Shortage_of_Alteplase_and_Tenecteplase_injections_Position_Statement.pdf](#) (rcem.ac.uk)
9. Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD, et al. Continuous tenecteplase infusion combined with peri/postprocedural platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in peripheral arterial thrombolysis: initial safety and feasibility experience. *J Endovasc Ther.* 2004;11(4):427-435.
10. Hull JE, Hull MK, Urso JA, Park HA. Tenecteplase in acute lower-leg ischemia: efficacy, dose, and adverse events. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Apr;17(4):629-36.
11. Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD, Wyatt CH, Keller VA, Khan MH, Barker EA, McElderry MW, Khan MA, Fail PS, Stagg SJ 3rd, Mitran EV, Chaisson G, Allie SD, Allie AA, Walker CM. Novel simultaneous combination chemical thrombolysis/rheolytic thrombectomy therapy for acute critical limb ischemia: the power-pulse spray technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63:512-22.
12. Elbasty A, Metcalf J. Safety and Efficacy of Catheter Direct Thrombolysis in Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Vasc Specialist Int.* 2017 Dec;33(4):121-134.
13. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, Thurlo SR. Thrombolysis of occluded peripheral arteries and veins with tenecteplase: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(11):1099-1102.
14. Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, Thurlo SR. Thrombolysis of acute peripheral arterial and venous occlusions with tenecteplase and eptifibatide: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14(6):729-733.
15. Razavi MK, Wong H, Kee ST, Sze DY, Semba CP, Dake MD. Initial clinical results of tenecteplase (TNK) in catheter-directed thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther.* 2002;9(5):593-598.