

Är Tenecteplase likvärdigt med Alteplase vid behandling av akut ischemisk stroke?

Carl Johansson, ST-läkare Internmedicin, Medicinkliniken,
Centrallasarettet Växjö
carl.johansson@kronoberg.se

Handledare: Maria Thunander, med.dr, överläkare endokrinologi och
internmedicin, vetenskaplig handledare

Sammanfattning

Bakgrund: I Sverige är stroke den tredje vanligaste dödsorsaken och den vanligaste orsaken till fysisk funktionsnedsättning hos vuxna. Den akuta behandlingen av akut ischemisk stroke är att snabbt återskapa adekvat blodflöde till hjärnan. Behandling med trombolys inom 4,5 timme efter symtomdebut är tidigare bevisat ha en effekt. I Sverige är det enda godkända läkemedlet för det alteplase. Det finns en nyare genetiskt modifierad variant av alteplase som heter tenecteplase. Det har flera fördelar varav en är enklare administrering. Forskning har visat att tenecteplase är likvärdigt med alteplase, men att det krävs ytterligare forskning. Centrallasarettet i Växjö (CLV) gjorde i januari 2019 ett behandlingskifte från alteplase till tenecteplase.

Metod: I en retrospektiv kohortstudie jämfördes två patientgrupper, en grupp som fått behandling med alteplase och en grupp som fått tenecteplase. Tid från ankomst till sjukhus till påbörjad trombolys (door-to-needle), behandlingseffekt i form av strokesymtom 24 timmar efter trombolys, symtomgivande intrakraniell blödning, död inom 7 dagar samt inom 3 månader och funktionsnivå efter 3 månader.

Resultat: Under perioden 2017 – feb 2020 behandlades 122 patienter med trombolys på Centrallasarettet i Växjö, 64 med tenecteplase och 58 med alteplase. Grupperna var likvärdiga gällande patientkaraktäristika. Det en signifikant skillnad i door-to-needle, medeltid för tenecteplase-gruppen var 43 minuter och 74 minuter för alteplase-gruppen, $p = 0,000$. Utav patienterna i tenecteplase-gruppen fick 44 procent påbörjad trombolys inom 30 minuter och i alteplase-gruppen endast 7 procent, $p = 0,000$. I övrigt var det ingen signifikant skillnad i utfallen.

Konklusion: Efter behandlingskiftet till tenecteplase får patienterna en betydligt snabbare behandling vid CLV utan någon signifikant skillnad i funktionsnivå och blödningskomplikation. Detta tillsammans med övrig befintlig forskning skulle kunna innebära att tenecteplase även i övriga Sverige skulle kunna ses som ett alternativ till alteplase. Särskilt på mindre sjukhus som har långt till trombektomicenter och/eller fortfarande behandlar akuta hjärtinfarkter med tenecteplase.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	5
Material och metod	6
Studiedesign	6
Studiepopulation/urval	6
Metoder	6
Statistik	8
Etik	9
Finansiering	9
Resultat	10
Diskussion	16
Konklusion	18
Referenser	19

Introduktion

Varje år drabbas ca 25 000 personer av stroke i Sverige, vilket motsvarar ett insjuknande var 17:e minut. I Sverige är stroke den tredje vanligaste dödsorsaken och den vanligaste orsaken till fysisk funktionsnedsättning hos vuxna.¹ Ungefär 85 procent av all stroke är orsakad av infarkt, ungefär 10 procent av intracerebral blödning och ungefär 5 procent av subaraknoidalblödning²

I Sverige kräver stroke årligen nästan en miljon vård dygn och är därmed enskilt den somatiska sjukdomen med flest vård dygn. Enligt data från Riksstroke är den årliga totala kostnaden 18,3 miljarder exklusive anhörigas vårdinsatser.²

Den akuta behandlingen av akut ischemisk stroke är att så snabbt som möjligt återskapa adekvat blodflöde till hjärnan, och därmed reducera skada samt risken för livslångt handikapp. De behandlingsmöjligheter som finns att tillgå är intravenös trombolys, direkt intraarteriell trombolys och mekanisk trombektomi.³

Behandling av akut ischemisk stroke med trombolys inom 4,5 timmar efter symtomdebut är sedan tidigare bevisat ha en gynnsam effekt.⁴ Enligt europeiska och svenska riktlinjer är det rekommenderade läkemedlet för detta alteplase.^{5,6}

Tenecteplase (Metalyse®) är en nyare genetiskt modifierad variant av alteplase. Det har vissa fördelar som högre specificitet för fibrin, ökad motståndskraft mot plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1), och längre halveringstid.⁷ Djurstudier och in vitro studier har visats att tenecteplase har en bättre trombolytisk effekt än alteplase.⁸ Tenecteplase administreras som en bolusdos jämfört med alteplase som kräver en 60 minuter lång kontinuerlig infusion. Den kortare bolusdosen borde underlätta arbetet och vara en fördel, speciellt för patienter som har en storkärlsocklusion och skall transporteras vidare till annat sjukhus för trombektomi, som ej utförs i Växjö, eftersom ambulansen då inte behöver hantera infusionspump.⁹

Omvänt skulle man kunna argumentera för alteplase, att en infusion gör det möjligt att avbryta behandlingen t.ex. om patienten utvecklar tecken till potentiell blödning, kortare halveringstid

innebär snabbare återgång till hemostas. Den kliniska betydelsen av detta avvisas i en metaanalys av Burgos et al. som anser det osannolikt att det överväger fördelarna med snabbare behandling och tidigare transport till trombektomicenter. Endast ungefär 3 procent utvecklar symptomgivande blödning.⁹

Vid akut hjärtinfarkt är tenecteplase det rekommenderade läkemedlet efter att studier påvisat lika bra terapeutisk effekt och färre större blödningskomplikationer jämfört med alteplase.^{10,11}

Det finns flera randomiserade studier för akut ischemisk stroke där tenecteplase jämförts med både stödjande vård och alteplase. Den största randomiserade studien där tenecteplase jämförs med alteplase är en norsk studie, NOR-TEST, med 1100 patienter.¹² Studien var planerad för att testa superiority dvs. om tenecteplase var bättre. De konkluderar att tenecteplase inte var bättre än alteplase, men var lika bra och hade en liknande säkerhetsprofil. De flesta patienterna i den studien hade en mild stroke. Författarna bedömer att det behövs ytterligare studier för att fastställa om tenecteplase är non-inferior jämfört med alteplase, samt för att fastställa tenecteplases effektivitet samt säkerhet för patienter med svår stroke.¹²

Det har senare publicerats en uppföljande studie utifrån NOR-TEST. Den är en post hoc analys, endast de med måttlig (261 patienter) och svår (87 patienter) stroke är med i studien. Författarna konkluderar att tenecteplase och alteplase är likvärdiga behandlingar gällande effekt och risk för intracerebral blödning för både måttlig samt svår stroke. Däremot var 90-dagarsmortaliteten högre i gruppen svår stroke behandlad med tenecteplase och därmed finns det behov av att i framtida studier titta noggrant på säkerhetsutfall för gruppen svår stroke.¹³

Enligt American Heart and American Stroke Associations senaste guidelines kan det vara rimligt att använda tenecteplase för de patienter som även skall genomgå trombektomi. Tenecteplase kan även övervägas som ett alternativ till alteplase för patienter med mindre neurologiska bortfall och utan större intrakraniella kärlockklusioner.¹⁴

Vid Centrallasarettet i Växjö (CLV) gjordes i början av 2019 ett behandlingsskifte från alteplase till tenecteplase. Det var ett verksamhetsbeslut som fattades baserat på det dåvarande forskningsläget tillsammans med de rådande lokala förutsättningarna för att ge patienterna en snabb och bra behandling av stroke.

Efter införandet har Socialstyrelsen uppdaterat sina riktlinjer med att tenecteplase enbart bör användas inom FoU (Forskning och utveckling).

Syfte

Vi ville använda detta behandlingsskifte för att jämföra de två olika behandlingarna, tenecteplase vs alteplase, genom att jämföra utfallet för patienter med stroke som behandlats före respektive efter behandlingsskiftet. Vår hypotes var:

- Vid behandling av akut ischemisk stroke är behandling med tenecteplase enklare att administrera och likvärdigt dvs. non-inferior till behandling med alteplase avseende funktionsnivå vid tre månadersuppföljning, eventuella blödningskomplikationer, samt död inom en vecka eller tre månader efter händelsen.

Primära utfallsmått var:

- Tid från ankomst till sjukhus till påbörjad behandling med trombolys (door-to-needle)
- Funktionsnivå enligt mRS tre månader efter insjuknande i stroke.

Sekundärt undersöktes även säkerhetsmått:

- Symptomgivande intrakraniell blödning inom 36 timmar.
- Död inom 7 dagar och 3 månader.

Material och metod

Studiedesign

Retrospektiv kohortstudie av två grupper som erhållit, men ej randomiserats, till olika behandling.

Studiepopulation/urval

Alla strokepatienter vid CLV registreras i det nationella registret Riksstroke. Ur registerdata hämtades hur många patienter som behandlats med tenecteplase från införandet, 2019-01-18, till och med februari 2020, en tidsperiod på ca 13,5 månad. Vi valde det datumet för att med säkerhet ha tillgång till all data när studien startade. Därefter framtoogs även data ur Riksstroke för ungefär motsvarande antal av de senast behandlade patienterna med trombolys före behandlingsskiftet (2017-01-01 – 2019-01-18). Om patient hade fått behandling av annat trombolysläkemedel än det för tidsperioden förväntade/rekommenderade, inkluderades patienten ändå i studien. Endast patienter över 18 år och patienter som behandlats vid CLV inkluderades i studien.

Dosering för tenecteplase var 0,25mg/kg (max 25mg) som administrerades en bolusdos intravenöst. Dosering för alteplase var 0,9mg/kg (max 90mg), 10 procent utav dosen administrerades som en intravenös bolusdos och resterande 90 procent som en infusion under 1 timme.

Metoder

I ett första steg bestämdes vilka patientkaraktäristika samt utfall som skulle undersökas. Insamling av data skedde under våren och början av hösten 2020

Ur Riksstroke fick författare tillgång till alla strokepatienter behandlade med trombolys på CLV. Datan i Rikstroke är baserad på journaldata från det elektroniska journalsystemet Cambio Cosmic® och registrerad av strokesjuksköterska vid medicinklinikens Strokeenhet. Förutom persondata togs all den på förhand bestämda och tillgängliga data ut från Riksstroke.

Följande data hämtades från Riksstroke och ur det elektroniska journalsystemet Cambio Cosmic® hämtades data som ej var registrerad i Riksstroke via journalgenomgång (markerat med **fetstil**):

- Ålder (år)
- Kön (kvinna/man)
- **Känd diabetes (ja/nej)**
- **Nyupptäckt diabetes (ja/nej)**
- **Blodsocker vid ankomst till sjukhus (mmol/l)**
- Blodtrycksbehandling före (ja/nej)
- Blodtrycksbehandling efter (ja/nej)
- **Systoliskt och diastoliskt blodtryck vid ankomst till sjukhus (mmHg)**
- **Ischemisk hjärtsjukdom (ja/nej)**
- **Hjärtsvikt (ja/nej)**
- Tidigare stroke (ja/nej)
- Tidigare TIA/amaurosis fugax (ja/nej)
- Röker ≥ 1 cigarett / dag alternativt slutat röka inom de tre senaste månaderna (ja/nej)
- **Hyperlipidemi definierat som total kolesterol ≥ 5 mmol/l eller pågående behandling med lipidsänkande läkemedel (ja/nej)**
- Tidigare känt förmaksflimmer (ja/nej)
- Nydiagnostiserat förmaksflimmer under vårdtiden (ja/nej)
- Funktionsnivå före insjuknande i form av modified Rankinscale (mRS) ≤ 2 (Ja/Nej)
- Boende vid insjuknande (eget boende utan hemtjänst, eget boende med hemtjänst eller särskilt boende)
- Genomgått trombektomi (ja/nej)
- Tid i minuter från insjuknande till given behandling (minuter)
- NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) inför trombolys (skala 0-42)

Utfall:

- Tid från ankomst till CLV till påbörjad behandling med trombolys så kallad door-to-needle (minuter)
- NIHSS 24 timmar efter trombolys (skala 0–42)
- Funktionsnivå i form av mRS ≤ 2 (ja/nej) efter tre månader

Säkerhetsutfall:

- Symptomgivande intrakraniell blödning med försämring inom 36 timmar efter given trombolysbehandling (ja/nej).
- **Död, oavsett orsak, inom sju dagar (ja/nej)**
- **Död, oavsett orsak, inom tre månader (ja/nej)**

En mindre mängd data som skulle finnas i Riksstroke saknades eller var felaktig. Därför kontrollerades datan från riksstroke mot alla patientjournalerna i samband med journal-genomgången.

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) är ett verktyg för att kvantifiera hur mycket strokesymtom patienten har på en skala 0 – 42 (<7 = lindriga, 7–14 = måttliga och ≥ 15 = svåra symtom). En del patienter saknade en sådan skattning i journalen alternativt bedömdes vara felskattade. Framförallt saknades en bedömning 24 timmar efter behandling. Det löstes genom att författaren gjorde en egen skattning utifrån det i journalen beskrivna neurologstatus. Om allt för stor andel dokumenterad neurologstatus saknades gjordes ingen skattning. Detta presenteras i tabell 2 och 3.

Utfallsmåttet mRS (modified Rankin scale) är en skala 0–6, som används för att mäta funktionsbortfall vid stroke; 0 = inga symtom, 6 = död, gränsen för att vara självständig är ≤ 2 . Författaren skattade detta utefter uppgiven funktionsnivå före insjuknande och vid tre månaders uppföljning i Riksstroke alternativt patientjournal. Patienter med $mRS > 2$ redan före insjuknande exkluderades vid analys av utfallsmåttet mRS efter 3 månader, eftersom de redan före aktuell stroke hade ett sämre målvärde än det undersökta.

Statistik

Grunddata beskrivs med deskriptiva metoder (antal, medelvärde \pm SD alt. för icke-normalfördelade variabler median + kvartiler, max-min).

Vid jämförelse mellan grupperna användes χ^2 -test för dikotoma variabler, T-test för kontinuerliga variabler (medelvärden). Mann-Whitneys test användes vid jämförelse användes vid jämförelse av medianvärden av NIHSS före och 24 timmar efter behandling samt tid door-to-needle.

Vid jämförelse mellan grupperna, för typ av boende före insjuknande samt NIHSS indelat efter svårighetsgrad av stroke, användes one-way ANOVA eftersom det fanns tre olika alternativ (eget boende utan hjälp, eget boende med hjälp och särskilt boende respektive lindring (0-7), måttlig (8-14) och svår stroke ≥ 14).

Vilka faktorer som påverkade utfallet ”door to needle” undersöktes med linjär och logistisk regression (det senare för OR- odds ratio), och de med p-värden $< 0,25$ ingick i multipel regression.

Ett tvåsidigt p-värde $< 0,05$ bedömdes som statistiskt signifikant. Alla analyser genomfördes med hjälp av SPSS statistiska program (SPSS version 26).

Etik

Etikprövning bedömdes ej behövas eftersom studien var en verksamhetsuppföljning och har utförts som ett studentarbete av ST-läkare.

Verksamhetschef på Medicinkliniken, CLV, gav skriftligt godkännande för att använda journal och registerdata. Studien har diarieförts i Region Kronoberg och av FoU Kronoberg tilldelats diarienummer 20RGK1010.

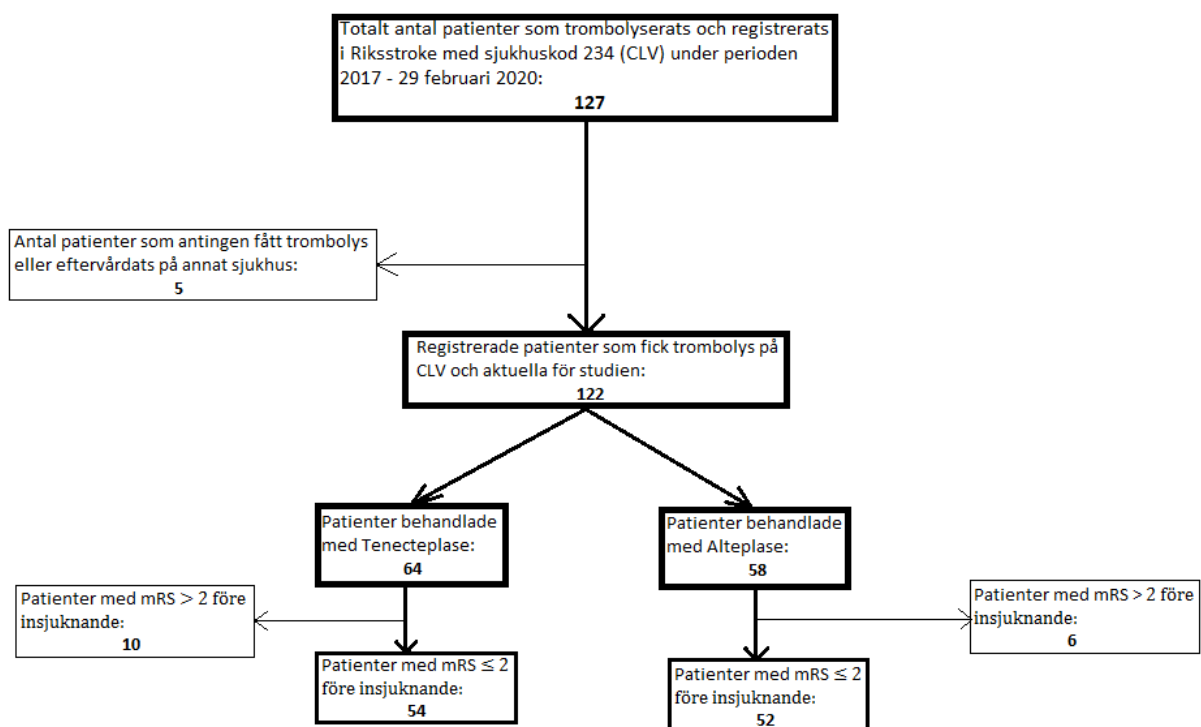
Finansiering

Ingen särskild finansiering har sökts. Tid avsattes inom ramen för författarens specialistutbildning. Region Kronoberg deltar i Riksstroke och har därmed också rätt att ta del av egna data.

Resultat

Det var 127 patienter registrerade i Riksstroke med CLV:s sjukhuskod (234), som hade fått behandling med trombolys under perioden, 2017-01-01 – 2020-02-29. Utav dem hade 62 patienter fått behandling under perioden efter behandlingsskiftet dvs. från och med 2019-01-18. Motsvarande siffra för behandlade patienter under perioden före behandlingsskiftet var 65. Det visade sig att utav dem var det totalt två patienter under 2018, som fått behandling med tenecteplase trots att det inte var en vedertagen behandling då. Två patienter 2018 och tre patienter 2017 fick behandling med trombolys på annat sjukhus och exkluderades därför.

Gruppen som behandlats med tenecteplase vid CLV var 64, och 58 patienter ingick i kontrollgruppen som hade behandlats med alteplase. Vid analys av utfallsmåttet mRS \leq 2, då de med mRS $>$ 2 exkluderats, kvarstod 54 respektive 52 patienter i grupperna. Urvalsprocessen är beskriven i Figur 1.



mRS (modified rankin scale) är en skala 0-6, som används för att mäta funktionsbortfall vid stroke; 0 = inga symtom, 6 = död, gränsen för självständig är \leq 2. CLV = Centralasarettet i Växjö.

Figur 1. Flödesschema för urvalsprocessen

Tabell 1. Patientkaraktäristika hos patienter med akut ischemisk stroke och behandlade med trombolys vid Centrallasarettet i Växjö 2017-01-01 – 2020-02-29

Variabler	Tenecteplase (N 64)	Alteplase (N 58)	P
Ålder, år; medel (SD)	74,9 (± 12,4)	73,9 (± 12,9)	0,64
Kön (%)			0,36
Kvinnor	29 (45)	21 (36)	
Män	35 (55)	37 (64)	
mRS ≤2 före insjuk (%)	54 (84)	52 (90)	0,43
Typ av boende före strokeinsjuknande (%)			0,65*
Eget boende ingen hjälp	55 (86)	52 (90)	
Eget boende med hjälp	4 (6)	2 (3)	
Särskilt boende	5 (8)	4 (7)	
Risikfaktorer (%)			
Rökare	4 (6)	4 (7)	1,0
Känd diabetes	14 (22)	12 (21)	1,0
Ny diabetes	1 (2)	1 (2)	1,0
Hyperlipidemi	36 (63)	34 (64)	1,0
Tidigare stroke	6 (9)	10 (17)	0,28
Tidigare TIA / amaurosis fugax	7 (11)	6 (10)	1,0
Känt förmaksflimmer	7 (11)	7 (12)	1,0
Nytt förmaksflimmer	16 (25)	11 (19)	0,51
Ischemisk hjärtsjukdom	12 (19)	9 (58)	0,81
Hjärtsvikt	6 (9)	6 (10)	1,0
Hypertonibehandling			
Före	40 (63)	39 (68)	0,57
Efter	49 (77)	39 (71)	0,53

* One-way ANOVA.

N för Tenecteplase: Rökare 63 st, Hyperlipidemi 57 st,

N för Alteplase: Rökare 55 st, Hyperlipidemi 57 st, Hypertonibehandling före 57 st

Det var ingen signifikant skillnad i patientkaraktäristika mellan grupperna, som erhöll tenecteplase respektive alteplase. Se Tabell 1.

I båda grupperna var det en övervikt av manligt kön, tenecteplase-gruppen 35/64 (55 %) respektive något mer för alteplase-gruppen 37/58 (64 %), $p = 0,36$.

Det var en något lägre andel patienter med tidigare stroke i gruppen behandlade med tenecteplase 6/64 (9 %) jämfört med de alteplase-behandlade N 10/58 (17 %), $p = 0,28$.

Båda grupperna innehöll ungefär lika stor andel patienter med förhållandevis goda premorbid funktionsnivå (mRS ≤ 2), 84–90 procent. De flesta kom från eget boende utan hjälp, tenecteplase-gruppen 55/64 (86 %) respektive alteplase-gruppen N 52/58 (90 %).

Tabell 2. Kliniska karaktäristika hos patienter med akut ischemisk stroke och behandlade med trombolys vid Centrallasarettet i Växjö 2017-01-01 – 2020-02-29

Variabler	Tenecteplase (N 64)	Alteplase (N58)	P
Tid symtom - sjukhus, minuter; medel (SD)	99,4 (\pm 73,8)	83,8 (\pm 50,9)	0,19
NIHSS, medel (SD)	9,5 (\pm 7,5)	8,6 (\pm 6,4)	0,49
NIHSS, median (min-max)	6 (1–30)	7 (0–26)	0,86
NIHSS (%)			0,77*
Lindrig (NIHSS <7)	33 (52)	28 (49)	
Måttlig (NIHSS 7–14)	13 (21)	17 (30)	
Svår (NIHSS \geq 15)	17 (27)	12 (21)	
Blodsocker, medel (SD)	8,0 (\pm 4,3)	7,7 (\pm 2,5)	0,67
Systoliskt blodtryck, mmHg; medel (SD)	154,5 (\pm 23,4)	161,5 (23,9)	0,11
Diastoliskt blodtryck, mmHg; medel (SD)	87,3 (\pm 13,9)	85,9 (\pm 15,1)	0,61
Trombektomi (%)	10 (16)	7 (12)	0,61

N för Tenecteplase: Tid symtom – sjukhus 60, NIHSS 63 varav 13 skattades i efterhand av författare, Blodsocker 62, Systoliskt Blodtryck 64, Diastoliskt Blodtryck 63, Trombektomi 64

N för Alteplase: Tid symtom – sjukhus 56, NIHSS 57 varav 31 skattades i efterhand av författare, Blodsocker 56, Systoliskt Blodtryck 55, Diastoliskt Blodtryck 55, Trombektomi 58

* One-way ANOVA

Sammanfattningsvis var det inte någon signifikant skillnad mellan grupperna i den kliniska bild de uppvisade på akutmottagningen, se Tabell 2.

Gruppen som fick tenecteplase hade något längre tid från symtomdebut till att patienten kom in till sjukhuset jämfört med gruppen som fick alteplase, medelvärde 99 minuter respektive 84 minuter, $p = 0,19$, skillnaden var dock inte signifikant.

NIHSS före behandling skattade författaren själv 13 ut av 63 patienter för tenecteplase-gruppen och 31 utav 57 patienter i alteplase-gruppen. Själva poängen mellan grupperna skiljde sig inte nämnvärt, medelvärdet för tenecteplase-gruppen 9,5 respektive för alteplase-gruppen 8,6, $p = 0,49$. Median för tenecteplase-gruppen var 6 (min 1 – max 30) och för alteplase-gruppen 7 (min 0 – max 26), $p = 0,86$.

Vid indelning i lindriga (NIHSS <7), måttliga (NIHSS 7–14) och svåra (NIHSS ≥ 14) strokesymtom före behandling, var fördelningen för de som behandlades med tenecteplase, 33 patienter med lindrig, 13 med måttlig och 17 med svår stroke. Motsvarande för de som behandlades med alteplase 28 patienter med lindriga, 17 med måttliga och 12 med svåra strokesymtom, $p = 0,77$.

I båda grupperna var det systoliska medelblodtrycket högt på akutmottagningen, speciellt för de patienter som fick behandling med alteplase 161,5 mmHg respektive tenecteplase 154,5 mmHg, skillnaden var dock inte signifikant, $p = 0,11$.

Tio patienter (16 %) i gruppen som fick tenecteplase respektive sju patienter (12 %) i gruppen som fick alteplase genomgick även trombektomi dvs hade en kvarvarande storkärlocklusion efter trombolys vid ankomst till trombektomicenter, $p = 0,61$.

Tabell 3. Utfall för hos patienter med akut ischemisk stroke och behandlade med trombolys vid Centrallasarettet i Växjö 2017-01-01 – 2020-02-29

Utfall	Tenecteplase N 64	Alteplase N 58	P
Door to needle, medel, minuter (SD)	43 (± 34)	75 (± 34)	0,000
Door to needle, median, minuter (min-max)	43,2 (15–238)	61,0 (21–317)	0,000
Antal patienter med door to needle ≤ 30 min (%)	28 (44)	4 (7)	0,000
NIHSS 24h efter trombolys, medel (SD)	4,7 (± 7)	4 (± 7)	0,47
NIHSS 24h efter trombolys, median (min-max)	2 (0–25)	1 (0–42)	0,63
Symtomgivande blödning ≤ 36h (%)	3 (5)	3 (5)	1,0
Död inom 7 dagar (%)	0 (0)	1 (2)	0,48
Död inom 3 månader (%)	4 (6,3)	7 (12)	0,35
mRS ≤ 2 efter 3 månader (%) *	42 (78)	39 (75)	0,82

* Patienter med mRS > 2 före insjuknande är exkluderade, N för Tenecteplase 54, N för Alteplase 52. För Alteplase är N; Door to needle 57, NIHSS 24h efter trombolys 55 varav 48 skattades i efterhand av författare. För Tenecteplase är N; NIHSS 24h efter trombolys 62 varav 38 skattades i efterhand av författare.

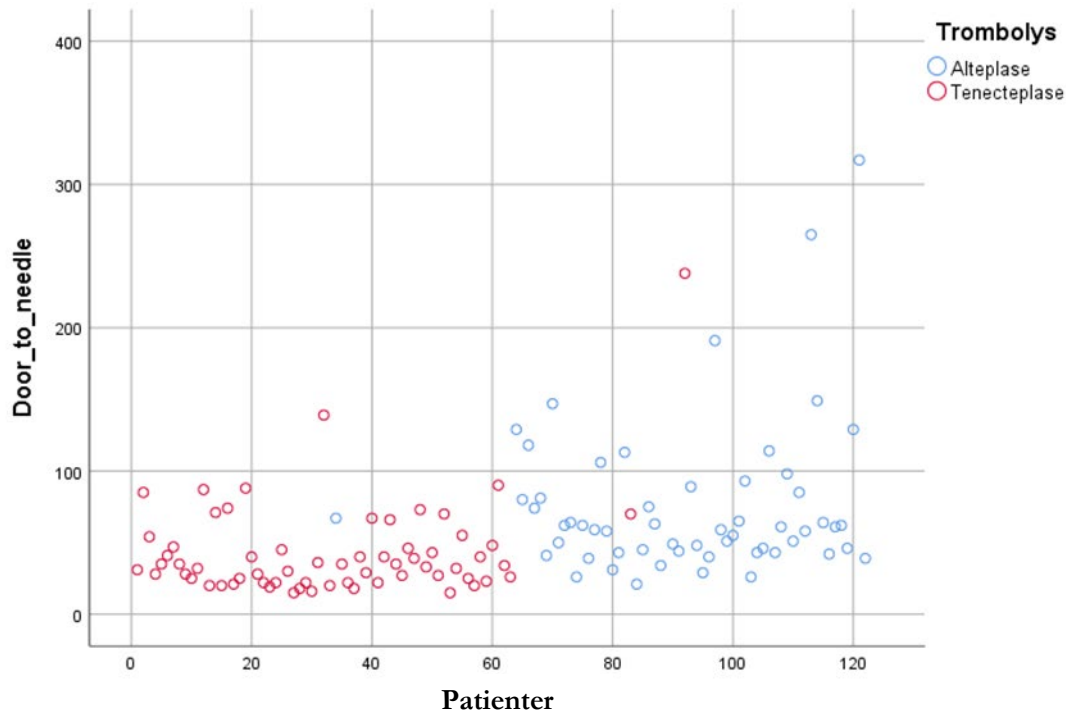
Tid från ankomst till sjukhus till påbörjad behandling med trombolysläkemedel, så kallad door-to-needle, var signifikant kortare för tenecteplase-gruppen, medeltid 43 minuter respektive 75 minuter för alteplase-gruppen, $p = 0,000$. Betydligt fler patienter inom tenecteplase-gruppen, 28 patienter (44 %), fick behandling inom 30 minuter, jämfört med endast 4 patienter (7 %) inom alteplase-gruppen. Se tabell 3 och figur 2.

Det var i övrigt inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende utfallen (tabell 3). För båda grupperna hade NIHSS medelvärde 24 timmar efter given behandling drygt halverats, för tenecteplase från 9,5 till 4,7 och för alteplase från 8,6 till 4, $p = 0,47$. Författaren skattade själv 38 utav 62 patienter i tenecteplase-gruppen och 48 utav 55 patienter i alteplase-gruppen.

Det var ingen skillnad gällande funktionsnivå vid tre månaders uppföljning, $p = 0,82$. I tenecteplase-gruppen var det 42 patienter (78 %) som var fortsatt självständiga, dvs mRS ≤ 2, vilket samtidigt innebar att 12 patienter (22 %) inte uppnådde önskat mål. Motsvarande siffror för alteplase-gruppen var 39 patienter (75 %) mRS ≤ 2 samt att 13 patienter (25 %) inte uppnådde målet.

Det är ovanligt med komplikation såsom symptomgivande hjärnblödning inom 36 timmar efter trombolys, endast tre patienter (5 %) i varje grupp drabbades av det, utan skillnad mellan grupperna.

Något färre patienter som behandlades med tenecteplase avled inom tre månader, 4 patienter (6,3 %) jämfört med alteplase 7 patienter (12 %), men skillnaden nådde i detta material ej signifikans, $p = 0,35$.



Varje cirkel illustrerar en enskild patient, röd cirkel behandlad med tenecteplase, blå med alteplase.
X-axel: illustrerar patienterna totalt 122 stycken
Y-axel: Door-to-needle är angivet i minuter.

Figur 2. Door-to-needle-tid illustrerat för varje patient med akut ischemisk stroke och behandlade med trombolys vid Centrallasarettet i Växjö 2017-01-01 – 2020-02-29

Faktorerna trombolysläkemedel, hyperlipidemi, ålder, kön, känt förmaksflimmer, nytt förmaksflimmer, systoliskt blodtryck, känd diabetes undersöktes med enkel regression (forward Wald) och de som hade $p < 0,25$ undersöktes med multipel regression, plus ytterligare, som bedömdes kliniskt relevanta i sammanhanget, trombolysläkemedel, nytt förmaksflimmer, känd diabetes och hyperlipidemi. Signifikant inflytande på tiden door-to-needle vid multipel regression (Backward Wald) hade enbart val av trombolysläkemedel, med fördel för tenecteplase som medförde kortare door-to-needle tid, OR 0,09 (0,03–0,30), $p < 0,0001$ ($\beta -2,37$); och förekomst av vid tillfället nydiagnostiserat förmaksflimmer, OR 0,31 (0,11–0,88), $p=0,03$ ($\beta -1,16$).

Diskussion

Denna retrospektiva kohortstudie visade att patienter på CLV får behandling med trombolys betydligt snabbare efter behandlingsskiftet från alteplase till tenecteplase. Från tidigare studier vet man att tidig behandling är en viktig faktor för utgången, t.ex. visade Meretoja et al i sin studie hur viktig varje minut är. De påvisade att för alla patienter gav varje sparad minut från symptomdebut till behandling med trombolys i genomsnitt 1,8 extra dag av DALY (Disability Adjusted Life Years), yngre patienter med svår stroke 3,5 extra dag¹⁵

Ett önskemål och en kvalitetsindikator som Riksstroke har är att 50 procent av patienterna skall påbörjat trombolys-behandling inom 30 minuter från ankomst till sjukhus. Av patienterna som behandlades med tenecteplase fick 44 procent det jämfört med endast 7 procent av de som behandlades med alteplase, varvid Riksstroke kvalitetsindikator kunde uppfyllas för en betydligt större andel av patienter med tenecteplase under de förutsättningar som råder vid CLV.

Viktigt att komma ihåg när man diskuterar door-to-needle tid är att när patienten har fått sin bolusdos av tenecteplase är behandlingen ”tekniskt färdig”, jämfört med alteplase som kommer fortgå och först vara färdig efter en timmes infusion. Tenecteplase är billigare, enklare för läkaren att ordinera, enklare för sjuksköterskan att administrera (behöver endast administrera en bolusinjektion, kräver ingen kunskap om sprutpump och behöver inte övervaka 60 minuters infusion etc.). Det sparar därmed tid, som i denna situation är så viktig och då det är visat att varje minut till full reperfusion som förkortas kan ha betydelse för det funktionella utfallet på kort och lång sikt.¹⁵

De enda faktorerna som vid multipel regression signifikant verkligt påverkade door-to-needle tiden var just vilket trombolysläkemedel, som användes, och förekomst av nytillkommet förmaksflimmer. Det senare kan ha styrkt den kliniska bedömningen, på så sätt undanröjt tvivel om diagnosen och därigenom påskyndat processen mot behandlingsstart.

En särskilt viktig patientgrupp som kräver snabb handläggning är de med trombos i större kärl. Då vet man på förhand att trombolys sannolikt kommer ha begränsad effekt och patienten skall därför

vidare till sjukhus som kan utföra trombektomi. Meretoja et al visade i en annan studie att varje sparad minut från symtomdebut till behandling med trombektomi i genomsnitt gav 4,2 extra dagar av DALY, för patienter yngre än 55 år med NIHSS > 10 gav varje sparad minut mer än 1 extra vecka av DALY.¹⁶

En annan fördel förutom smidigare administrering med tenecteplase för just den patientgruppen, är de patienter som har pågående behandling med antikoagulantia, warfarin. Om PK är $\geq 1,7$ är trombolys kontraindicerat, ofta hinner patienten påbörja transport till trombektomicenter innan svar på blodprov. Om provsvar inkommer och PK är $< 1,7$ kan patienten enkelt få behandling med en bolusdos tenecteplase under transporten i ambulansen.

Campbell et al har i en randomiserad studie med 202 patienter jämfört tenecteplase med alteplase inför trombektomi. En högre andel av patienterna som fick tenecteplase uppnådde reperfusion och en bättre funktionsnivå.¹⁷ Samma huvudförfattare har även för samma patientkategori dvs. storkärlsjuka som behandlas med trombolys inför trombektomi, studerat om en högre dos av tenecteplase 0,4 mg/kg kroppsvikt skulle vara bättre än 0,25 mg/kg vilket är det som vanligen används. Den högre dosen innebar ingen fördel.¹⁸

I vår studie var tenecteplase som förväntat non inferior till alteplase dvs. lika bra vid behandling av akut ischemisk stroke beträffande symptom på kort sikt, funktionsnivå på längre sikt och komplikationer i form av hjärnblödning. Det skulle krävas betydligt större patientgrupper för att kunna påvisa superioritet, dvs. bevisa att tenecteplase var en bättre behandling. Om tex. önskade bevisa en skillnad i utfallet död inom tre månader skulle det kräva en patientpopulation på ca 600 patienter.

I övrigt skulle man kunna kritisera att det är en retrospektiv kohortstudie med patienter behandlade under olika år. Det hade varit bättre om det var en randomiserad studie och helst blindad. Det var dock ingen signifikant skillnad mellan patientgrupperna. Vid genomgång av patientjournal, t.ex. skattning av NIHSS, kunde det varit bättre om det utförts blindat. Möjligheten för det fanns inte. Efter journalgenomgång var det endast en mycket begränsad andel data som saknades, vilket får ses som en styrka.

Vid jämförelse av de två behandlingarnas utfall är den så olika door-to-needle-tiden en confounder. Vi vet att tidsfaktorn påverkar behandlingens effekt. Det kan man korrigera för, men pga. att patientgrupperna är små når skillnaderna ändå inte signifikans.

Att det är ”real world data” och studien speglar hur det faktiskt ser ut på ett medelstort central-lasarett i Sverige kan ses som en styrka.

Konklusion

Det viktigaste med den här begränsade studien var att bekräfta att en betydligt större andel av patienterna med akut ischemisk stroke erhöll trombolysbehandling snabbare och därmed både uppfyllde nationellt kvalitetsmål samt enligt tidigare forskning bör det innebära ökad möjlighet till bättre funktionsutfall.

Detta tillsammans med övrig befintlig forskning skulle kunna innebära att tenecteplase även i övriga Sverige skulle kunna ses som ett alternativ till alteplase. Kanske särskilt på mindre sjukhus som har långt till trombektomicenter och/eller fortfarande behandlar akuta hjärtinfarkter med tenecteplase och därmed har erfarenhet av läkemedlet.

Referenser

1. Hjärnfonden. Hämtat från: www.hjarnfonden.se <2020-09-08
2. Riksstroke. Hämtat från: www.riksstroke.org <2020-09-08
3. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al (2018). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2018; 48: pp. E46-e99.[2018]
4. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-703.
5. Ahmed N, et al. (2018). Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska stroke update conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J.* 2019 Dec;4(4):307-317.
6. Socialstyrelsen. (2020). *Nationella riktlinjer för vård av stroke, stöd för styrning och ledning, Artikelnummer 2020-1-6545*. Hämtat från: www.socialstyrelsen.se <
7. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:1229-1245. Doi: 10.2165/00003088-200241150-00001.
8. Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, et al. (1995). New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995; 92: 3032-40.

9. Burgos A.M, Saver J.L. (2019). Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: Meta-analysis of 5 randomized trials. *Stroke*, 2019;50:2156-2162.
10. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, et al. (1999). Safety assessment of single bolus administration of TNK-tPA in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J*. 1999;137:786-791.
11. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. (2016). Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci*. 2016;12:1181-1187. Doi: 10.5114/aoms.2016.58929.
12. Logallo N, Vojtech N, Assmus J, et al. (2017). Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781-88.
13. Kvistad C.E, Novotny V, Kurz M.W, et al. (2019). Safety and outcomes of Tenecteplase in moderate and severe ischemic, Results from NOR-TEST. *Stroke*. 2019;50:1279-1281.
14. Powers WJ, Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke:2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418. [2019]
15. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver J L et al. (2014). Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1053-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002910. Epub 2014 Mar 13.
16. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T et al. (2017). Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2123-2127. doi: 10.1212/WNL.0000000000003981. Epub 2017 Apr 28.
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L. et al. (2018). Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018 Apr 26;378(17):1573-1582. doi: 10.1056/NEJMoa1716405.

18. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L. et al. (2020). Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1257-1265. doi: 10.1001/jama.2020.1511.